

Aus der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. D. Haffner

**Der Einfluss eines kurzzeitigen Rotweingenusses auf die
Entgiftungsfunktion der gesunden Leber**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
- Doktor der Medizin -
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Susanne Staar
aus Langendorf, Mecklenburg-Vorpommern

Rostock, August 2008

urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0169-9

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. habil. Klaus D. Wutzke, Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. Dietrich Mebs, Universität Frankfurt
3. Gutachter: Prof. Dr. habil. med. Krzysztof Jonderko, Medical University of Silesia, Poland

Tag der Verteidigung: 04. August 2009

Die Arbeit ist meiner Mutter,
die immer an mich geglaubt hat,
gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Alkoholkonsum in Deutschland und seine Auswirkungen auf den Organismus.....	1
1.2 Metabolisierung von Ethanol	3
1.3 Das hepatische Organ	3
1.3.1 Der Leberstoffwechsel.....	3
1.3.2 Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf den Leber- und Kohlenhydratstoffwechsel	6
1.4 Stabile Isotope	7
1.4.1 Vorkommen des stabilen Isotops ^{13}C in der Natur und demographische Aspekte	10
1.5 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests	10
1.5.1 Das Prinzip der Anwendung des stabilen Isotops ^{13}C im Rahmen von klinischen Studien und in der Diagnostik	11
1.5.2 Beispiele von $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests in der medizinischen Diagnostik	12
1.5.3 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests als Leberfunktionstests zur Untersuchung der mikrosomalen, mitochondrialen und cytosolischen Biotransformation	13
1.6 Einsatz von ^{13}C -Ethanol- und $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose-Atemtests sowie deren Metabolisierung.....	15
1.7 Ziele dieser Arbeit.....	18
2 Material und Methodik	19
2.1 Probandenkollektiv und Probandenanamnese	19
2.2 Testaufbau.....	21
2.2.1 Tracersubstanzen	21
2.2.2 Testdurchführung	23

2.3	Berechnungen	26
2.3.1	Berechnung der DOB-Werte (Data over baseline)	27
2.3.2	Berechnung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$-Exhalation	27
2.4	Messmethode	28
2.4.1	Prinzip des Massenspektrometers	29
2.5	Statistische Auswertung	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Der Einfluss von Rotweinkonsum auf den Abbau von ^{13}C-Ethanol bei allen Probanden	31
3.2	Der Einfluss von Rotweinkonsum auf den Abbau von $[1-^{13}\text{C}]$Galaktose bei allen Probanden	33
3.3	Der Einfluss des fünf- bzw. zehntägigen Rotweinkonsums auf den Abbau von ^{13}C-Ethanol.....	34
3.4	Der Einfluss des fünf- bzw. zehntägigen Rotweinkonsums auf den Abbau von $[1-^{13}\text{C}]$Galaktose	35
3.5	Vergleich des Abbaus von ^{13}C-Ethanol bei Frauen mit und ohne Einnahme von Kontrazeptiva	37
3.6	Vergleich der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$-Exhalation bezüglich des Abbaus von ^{13}C-Ethanol unter dem Einfluss von Rotwein bei Frauen mit und ohne Einnahme von Kontrazeptiva	38
3.7	Vergleich der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$-Exhalation nach Abbau von $[1-^{13}\text{C}]$Galaktose unter dem Einfluss von Rotwein bei Frauen mit und ohne Einnahme von Kontrazeptiva	39
3.8	Kumulative prozentuale $^{13}\text{CO}_2$-Exhalation nach Gabe von ^{13}C-Ethanol und $[1-^{13}\text{C}]$Galaktose bei Männern ohne und mit Rotweinkonsum	40
4	Diskussion.....	42
4.1	Testdurchführung	42

4.2	Diskussion des Einflusses der gleichzeitigen Nahrungsaufnahme auf die kumulative prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation	44
4.3	^{13}C -Ethanol als Tracersubstanz bei Atemtests.....	45
4.3.1	Diskussion der Ergebnisse ohne und unter dem Einfluss von Rotwein vor dem Hintergrund des Metabolisierungsweges	45
4.3.2	Einfluss von Infektionen auf den Ethanolmetabolismus.....	46
4.3.3	Erfassung von Normalwerten	47
4.4	$[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose als Tracersubstanz bei Atemtests und der Einfluss von Rotwein.....	47
4.4.1	Diskussion der Ergebnisse ohne und unter dem Einfluss von Rotwein vor dem Hintergrund des Metabolisierungsweges und Dosisoptimierung.....	47
4.5	Leberfunktionstests mittels $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests ($[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose-, $[^{13}\text{C}_2]$ Aminoyrin- und $[^{13}\text{C}_3]$ Coffein-Atemtest) sowie die Galaktoseeliminationskapazität als Belastungstest im Vergleich.....	51
4.6	Der Einfluss von Medikamenten, Alkohol und sonstigen äußeren Umständen auf die Wirkung von oralen Kontrazeptiva bei Frauen.....	53
4.7	Der Einfluss des Gebrauchs von oralen Kontrazeptiva auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel.....	54
4.8	Rotwein – Fluch oder Segen?	56
4.9	Weitere Arbeiten zur Untersuchung der Leberfunktion.....	57
4.10	Ausblick und weiterführende Arbeiten	58
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis	64
7	Thesen	76
8	Abbildungsverzeichnis.....	79
9	Tabellenverzeichnis.....	81

10	Anhang.....	82
11	Danksagung	86

1 Einleitung

1.1 Alkoholkonsum in Deutschland und seine Auswirkungen auf den Organismus

Im Jahre 2005 lag der Pro-Kopf-Verbrauch an alkoholischen Getränken in Deutschland bei rund 137 Litern. Grundlage bilden die Daten des Statistischen Bundesamtes Deutschland mit dem Stand Oktober 2006 sowie der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen. In die Statistik fließen die alkoholischen Getränke Bier, Schaumwein, Zwischenerzeugnisse, Trinkwein und Branntwein ein. Der Pro-Kopf-Verbrauch an reinem Alkohol beträgt 10,2 Liter. Im Jahre 2000 war ein Verbrauch von 10,5 Litern reinen Alkohols pro Kopf zu verzeichnen, im Jahre 1982 ein Verbrauch von 14,2 Litern. Die Zahlen bestätigen einen konstanten Rückgang. Innerhalb Deutschlands nimmt der Konsum von Bier mit 110,9 Litern pro Kopf eine Spitzenposition ein, gefolgt von Trinkwein. Verglichen mit dem Alkoholkonsum in den Ländern Dänemark, Frankreich und den USA liegt Deutschland an dritter Stelle des Alkoholverbrauchs.

In Deutschland starben 2005 alkoholbedingt insgesamt 16.329 Personen. Aufgeschlüsselt nach Bundesländern gab es die meisten alkoholbedingten Sterbefälle in Nordrhein-Westfalen mit 2982 Toten. Mecklenburg-Vorpommern verzeichnete 708 Personen und liegt damit auf Platz 11 und Bremen lag mit 215 Sterbefällen am Ende der Statistik. Zu beachten ist jedoch, dass hier von absoluten Zahlen ausgegangen wird und keine Prozentsätze angegeben sind.

Alkohol zeigt jedoch nachweislich nicht nur negative sondern auch positive Effekte. In dieser Arbeit wird sich ausschließlich auf Wein bezogen.

Als negativer Faktor wird vor allem die schädliche Wirkung der beim Abbau von Alkohol entstehender Radikale, welche auf Leberzellen einwirken, angesehen. Neben zahlreichen neuropsychiatrischen Störungen, psychosozialen Veränderungen sowie dem erhöhtem Krebsrisiko sind die Folgen des chronischen Alkoholkonsums durch folgende Symptome und Veränderungen gekennzeichnet (1):

- Gastrointestinaltrakt: schlechter Zahnstatus, Mallory-Weiss-Syndrom, Ösophagitis, Gastritis, Resorptionsstörungen, Fehl- und Mangelernährung
- Pankreas: verschiedene Formen der Pankreatitis
- Herz-/Kreislauf: unter anderem dilatative Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, arterielle Hypertonie
- Stoffwechsel: Hypoglykämie, Hypertriglyzeridämie, Folsäuremangel
- Infektanfälligkeit bei geschwächtem Immunsystem
- Endokrinum: Pseudo-Cushing-Syndrom, Libido- und Potenzverlust bei Männern, Oligo- und Amenorrhö bei Frauen
- Leber:
 - Fettleber (Steatosis hepatis)
 - Fettleberhepatitis (Alkoholische Steatosis hepatis)
 - Mikronoduläre Leberzirrhose

Aber auch positive Auswirkungen von Alkohol sind bekannt. Phenolische Verbindungen - in Rotwein enthalten - wirken bei moderatem Konsum der Entstehung einer Zirrhose der Leber durch antifibrotische Eigenschaften entgegen. Weiterhin konnte die Reduktion der Oxidation des low-density-lipoproteins (LDL) und somit die verminderte Bildung von Plaques nachgewiesen werden (2-4). Eine 2004 in Frankreich durchgeführte Studie ergab, dass moderater Rotweinkonsum die Hypertension reduzieren kann und die Mortalität von arteriosklerotischen Erkrankungen damit senkt. Eine klinische Studie an Frauen zwischen 1996-2001 in New York deutet auf ein vermindertes Myokardinfarktrisiko hin (5, 6).

1.2 Metabolisierung von Ethanol

Ethanol ist als toxische Verbindung für den Organismus nicht essentiell. Dennoch verfügt der Mensch über einige Enzymsysteme, die zur Verstoffwechselung und Entgiftung von 90-96% des aufgenommenen Ethanols beitragen. Dazu gehören die Alkoholdehydrogenase (ADH) und das Mikrosomale Ethanol-Oxidierende System (MEOS). Die übrigen Mengen an Ethanol werden zu 1-2% unverändert durch die Niere und zu 2-3% durch die Lunge ausgeschieden (siehe auch Abbildung 1, Seite 16).

Über beide genannten Systeme kommt es zur Umwandlung von Ethanol zu Azetaldehyd, welches dann weiter durch die ADH über Azetat zu Wasser und Kohlendioxid abgebaut wird.

Alkohol regt die Aktivität des MEOS stark an, welches somit beim Abbau von größeren Mengen an Bedeutung zunimmt. Es kommt jedoch nicht zu einer Aktivitätsänderung der ADH.

1.3 Das hepatische Organ

1.3.1 Der Leberstoffwechsel

Die Leber spielt im Stoffwechsel des menschlichen Organismus eine wesentliche Rolle. So können diesem Organ viele lebenswichtige Funktionen zugeteilt werden:

- Biotransformation, das heißt Entgiftung körpereigener und körperfremder Verbindungen
- Synthese spezifischer Plasmaproteine (Faktoren des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems)
- exkretorische Funktion - Ausscheidung von körpereigenen und körperfremden Verbindungen über die in der Leber produzierte Gallenflüssigkeit

- Produktion von Lipoproteinen (very-low-density-lipoproteins)
- Glykogenspeicherung
- Syntheseleistungen: Harnstoff, Ketonkörper, Albumin, Cholinesterase

1.3.1.1 Klassische Methoden zur Messung der Leberfunktion

Drei Methoden zur Leberfunktionsmessung können angewendet werden.

1. Klassische biochemische Parameter

Klassische biochemische Parameter wie die Transaminasen, die alkalische Phosphatase, die Gamma-Glutamyl-Transferase, der Quick und Lebersynthetisierungsprodukte (Bilirubin, Albumin, Prothrombin) können zur Messung der Leberfunktion herangezogen werden.

2. Galaktoseeliminationskapazität-Test

Die Messung der Galaktoseeliminationskapazität ist ein quantitativer Test zur Messung der Leberfunktion nach intravenöser Verabreichung einer bestimmten Menge an Galaktose und anschließender Messung der Serum-Galaktoseclearance (7). Dieser Test wurde bereits 1964 von Tygstrup angewendet, mit dem Ziel, den Unterschied zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Leberzirrhose zu eruieren. Eine weitere Veröffentlichung erfolgte zwei Jahre später (8, 9).

1976 konnten Ranek et al. nachweisen, dass die Gruppe von Patienten mit fulminanten Lebererkrankungen, die im Test eine Galaktoseeliminationskapazität unter 12,8 $\mu\text{mol/min/kg}$ Körpergewicht hatten, starben (10).

Auch Lindskov schrieb 1982 einen Artikel über diese Art von Test und konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Galaktoseeliminationskapazität bei

Patienten mit Leberzirrhose und herkömmlichen Lebertests und somit einen guten prognostischen Wert feststellen (11).

Im Jahre 1991 wurde von Abli und Reichen herausgearbeitet, dass die Bestimmung der Galaktoseeliminationskapazität bei der Prognose (Überleben versus Nicht-Überleben) von Patienten mit chronisch-aktiver Hepatitis als positiver Voraussagewert mit 100% festgelegt werden konnte. Der negative Voraussagewert betrug 60% (12).

Weiterhin wurde 1996 von Salerno et al. festgestellt, dass die quantitative Messung der Leberfunktion durch die Galaktoseeliminationskapazität ein guter Marker ist, Patienten mit Indikationen für rasche Transplantationen zu eruieren (13).

3. Oraler Galaktosetoleranztest

Bei dieser Untersuchungsmethode wird eine definierte Menge an Galaktose per os verabreicht. Anschließend wird eine 24-Stunden-Urinmessung durchgeführt, in der der Galaktosewert nicht über einen Richtwert hinaus ansteigen sollte. Wenn dieses der Fall ist, kann das Testergebnis als Hinweis für eine Leberfunktionsstörung gewertet werden. Im Normalfall wird der größte Teil der zugeführten Galaktose von der Leber verstoffwechselt.

Der 90-Minuten-Wert ist zur Beurteilung der Leberfunktion nach Aussagen der klinischen Studie von Rommel und Grimm 1966 ausreichend. Hier wird ein signifikanter Unterschied zwischen Leberkranken und Lebergesunden erreicht (14).

Die Galaktose single point Methode ist eine weitere Methode zur quantitativen Messung der Leberfunktion bei Patienten mit Lebererkrankungen, der Prognose der Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose, des postoperativen follow-ups sowie zur Festlegung des Zeitpunktes für eine Transplantation (15).

1.3.1.2 Klinische Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose nach Child-Pugh

Die Einteilung der Schweregrade einer Leberzirrhose erfolgt in der Klinik anhand der Child-Pugh-Kriterien und ermöglicht eine Aussage über die Prognose der betroffenen Patienten. Zu den Kriterien der Gradbeurteilung gehören Albumin, Bilirubin, Quick, Vorhandensein von Aszites und einer hepatischen Enzephalopathie.

1.3.2 Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf den Leber- und Kohlenhydratstoffwechsel

2001 untersuchten Van Vlierberghe et al. den Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf den Abbau von [$^{13}\text{C}_2$]Aminopyrin durch den $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtestes (16). Dieser Test misst mittels der mikrosomalen Aktivität in der Leber, unabhängig vom hepatischen Blutfluss, die hepatische Reserve bei Patienten mit akuten und chronischen Lebererkrankungen sowie die präoperative Einstellung von Patienten, die sich einer chirurgischen Intervention unterziehen. Der Abbau von Aminopyrin unterliegt dem Cytochrom P450-System, welches nachweislich durch Ethinylestradiol und akute Alkoholeinnahme gehemmt und durch chronischen Alkoholkonsum angeregt werden kann (17, 18). Ebenfalls unterliegt das MEOS dem Cytochrom P450-System und somit kann ein Einfluss auf den Leberstoffwechsel bezüglich der Wirkung von Alkohol in Frage gestellt werden. Festgestellt werden konnte, dass Ethinylestradiol und akute Alkoholeinnahme die Resultate beim [$^{13}\text{C}_2$]Aminopyrin-Atemtest stark verändern können.

Amatayakuls Studie von 1980 zeigte, dass bei der Verabreichung der Dreimonatsspritze (Medroxyprogesteronazetat) bei zwölf gesunden Frauen innerhalb eines Jahres keine Veränderungen bezüglich des Leberstoffwechsels auftraten (19). Im Jahre 1998 fand eine anonyme Studie heraus, dass die

Verabreichung von zwei verschiedenen Einmonatsspritzen zur Kontrazeption einen Anstieg des Bilirubins, einen Abfall der alkalischen Phosphatase und unveränderte Werte der Leberserumenzyme verursachten (20).

Insgesamt haben mehrere Studien aufgezeigt, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva lediglich einen minimalen Einfluss auf den Kohlenhydratstoffwechsel (21-24), die Gerinnungsfaktoren (25) und die Serumenzyme (Alaninaminotransferase, Aspartat-Aminotransferase) (26) haben. Tankeyoon et al. konnten jedoch einen signifikanten Unterschied in der Messung der Nüchtern glukose, allerdings nicht bezüglich des Plasmainsulins im Vergleich der beiden in der genannten Arbeit verwendeten Kontrazeptiva nachweisen. Es kann nur eine Aussage zwischen den beiden verwendeten Kontrazeptiva und nicht generell eine Aussage über den Einfluss von Kontrazeptiva auf den Kohlenhydratstoffwechsel gemacht werden (26).

1.4 Stabile Isotope

Vor mehr als 50 Jahren wurden von verschiedenen Forschungsgruppen Untersuchungen durchgeführt, in denen mit stabilen Isotopen markierte Substanzen eingesetzt wurden. Zunächst setzte man vor allem das stabile Isotop des Kohlenstoffs ein (27).

Stabile Isotope sind Atome, welche in ihrem Atomkern in der Regel ein zusätzliches Neutron enthalten. Dadurch erhöht sich die Massenzahl, wobei ihre Struktur stabil bleibt. Tracersubstanzen tragen vorzugsweise an funktionellen Gruppen stabile Isotope wie ^{13}C Kohlenstoff (^{13}C), ^{15}N Stickstoff (^{15}N), ^{18}O Sauerstoff (^{18}O) und ^2H Wasserstoff (^2H). In der vorliegenden Arbeit wird im Wesentlichen Augenmerk auf das stabile Isotop ^{13}C Kohlenstoff und $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests gelegt werden.

Amarri et al. schrieben 1995 in einem Review-Artikel über den Einsatz von $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests in Hinblick auf die Fett- und Kohlenhydratverdauung im klinischen Alltag und sagten bereits damals den $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests eine

erfolgreiche Zukunft voraus (28). Sowohl in der klinischen Forschung bei Erwachsenen als auch bei Kindern und in der diagnostischen Gastroenterologie wird über die Anwendung von stabilen Isotopen berichtet (29-31).

Der Einsatz von stabilen Isotopen ist in vielerlei Hinsicht von Vorteil:

Aufgrund des natürlichen Vorkommens des stabilen Isotops ^{13}C in der Natur, aber auch im menschlichen Körper ist der Gebrauch auch bei Kindern und Schwangeren durchaus ethisch vertretbar (32). Tests, in denen ^{13}C Anwendung findet, sind einfach, nicht invasiv, praktikabel, schnell und beliebig oft wiederholbar. Sie lassen sich sowohl im Labor als auch zu Hause unproblematisch durchführen (28, 33, 34). Die Durchführung ist mit der Sammlung von abgeatmeter Luft, aufgefangen mittels eines Strohhalmes, in Exetainern® mit einem Fassungsvermögen von 10 ml verbunden. Diese werden mittels Gummidichtungen verschlossen. Die Durchführung ist somit in jeder Umgebung gegeben. Weiterhin ist die massenspektrometrische Analyse der Tests, welche mit ^{13}C durchgeführt werden, im Vergleich zu anderen aufwändigeren Tests einfach und automatisiert. Oftmals ist ein Erscheinen in einer Institution, in der zum Beispiel Blutentnahmen vorgenommen werden, Sonographien durchgeführt werden und Tests, die eine sofortige Auswertung erfordern, nicht nötig. Der Abbau der Tracersubstanzen erfolgt mittels enzymatischer Reaktionen. Am Ende steht Kohlendioxid (CO_2) als Reaktionsprodukt in der abgeatmeten Alveolarluft für die ^{13}C -Messungen zur Verfügung.

Substanzen, die an einem oder mehreren ihrer C-Atome markiert werden können, und ihre Anwendung zur Diagnostik sind in Tabelle 1 im Einzelnen aufgeführt (35).

Tabelle 1: Substanztypen, die für $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests genutzt werden, und ihre diagnostisch metabolischen Beziehungen

^{13}C -Substrate	Einbindung in den Stoffwechsel
Monosaccharide	Aufnahme und Verbrauch; hepatische mikrosomale Biotransformation
Oligo- und Polysaccharide	Hydrolyse von Oligo- und Polysacchariden, Pankreasfunktion, Zystische Fibrose
Aminosäuren	Diätetische Therapie der Phenylketonurie, Magenentleerungszeit (Glyzin), Leberfunktion (Phenylalanin)
Proteine	Verdauung und Resorption von Proteinen
Carbonsäuren	Magenentleerungszeit, metabolische myokardiale Studien, Lebermetabolismus
Fette	Fettmetabolismus, insbesondere Fettmalabsorption
Harnstoff	Nachweis von Helicobacter Pylori-Infektionen
Sonstige (Methacetin, Aminopyrin, Koffein, etc.)	Hepatische mikrosomale Biotransformation

1.4.1 Vorkommen des stabilen Isotops ^{13}C in der Natur und demographische Aspekte

Das stabile Isotop ^{13}C wird auch in der Natur gefunden.

Man unterscheidet C_3 -Pflanzen, z.B. Kartoffeln, Weizen, Sojabohnen und Rübenpflanzen, die während der Photosynthese den sogenannten Calvin-Zyklus und C_4 -Pflanzen, z.B. Mais und Rohrzuckerpflanzen, welche den Hatch-Slack-Zyklus durchlaufen. Letztere enthalten im Vergleich einen höheren ^{13}C -Gehalt (36-38).

Daher gibt es zwischen den Bevölkerungsgruppen Unterschiede bezüglich des ^{13}C -Gehaltes in der Atemluft. Europäer haben im Vergleich zu Amerikanern eine niedrigere ^{13}C -Konzentration in der Atemluft, die sich aus den unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten ergibt, da sich Amerikaner vorwiegend von Maisprodukten, die einen höheren Gehalt von ^{13}C enthalten, ernähren (39).

1.5 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests

Die Anwendung von $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests findet, wie auch aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, mit unterschiedlichen Tracersubstanzen statt. Durch unterschiedliche Stoffwechselvorgänge, die für jedes Substrat definiert sind, können mittels $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests Pathologien auf einfachem, nicht invasivem Weg untersucht und diagnostiziert werden.

Zur Untersuchung von verschiedenen Stoffwechselvorgängen werden ^{13}C -markierte Kohlenhydrate als Tracersubstanzen verwendet (40). Eine große Anzahl der in der Literatur vorhandenen Artikel und Studien beschäftigt sich mit der Anwendung von $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests zur Beurteilung der Leberfunktion bei verschiedenen Enzymdefekten (41-44) bzw. der Messung des Abbaus der applizierten ^{13}C -markierten Tracersubstanzen zu $^{13}\text{CO}_2$ bei verschiedenen Stadien unterschiedlicher Lebererkrankungen (45).

Im Jahre 1978 wurden ^{14}C -Galaktose-Atemtests entwickelt, um die Leberfunktion bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu evaluieren (46, 47).

Zur Messung von Leberfunktionen verglichen Mion et al. im Jahre 1995 die Galaktoseeliminationskapazität mit dem $[1-^{13}\text{C}]$ Galakose-Atemtest. Hierbei konnte eine enge Korrelation zur Schwere der Lebererkrankung aufgezeigt werden. Es bleibt jedoch abzuwarten, inwiefern der $[1-^{13}\text{C}]$ Galakose-Atemtest in der medizinischen Routinediagnostik Anwendung finden wird (48).

Schon vor mehreren Jahrzehnten wurden Atemtests bei gesunden und kranken Kindern durchgeführt, um Glukoseverwertungsstörungen festzustellen (49).

Im Jahr 2000 untersuchten Shew et al. den Energieaufwand Neugeborener nach chirurgischen Eingriffen mittels eines $^{13}\text{CO}_2$ -Bikarbonat-Atemtests im Vergleich zur konventionellen indirekten Kalorimetrie (50).

1.5.1 Das Prinzip der Anwendung des stabilen Isotops ^{13}C im Rahmen von klinischen Studien und in der Diagnostik

Bei der Durchführung von klinischen Studien wird dem Probanden in der Regel eine auf sein Körpergewicht bezogene Menge eines ^{13}C -markierten Substrates mit der normalen (standardisierten) Nahrungsaufnahme oder im Nüchternzustand verabreicht.

Als Voraussetzungen für $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests und um Abweichungen zu vermeiden, sollten bestimmte Standardisierungen wie die Nahrungsaufnahme eingehalten werden (51, 52). Während des Testtages ist die Vermeidung von sportlicher Aktivität von Bedeutung, da sie den Stoffwechsel von bestimmten enzymatischen Reaktionen beeinflussen kann.

Im Organismus finden nach Ingestion von ^{13}C -markierten Tracersubstanzen unter definierten enzymatischen Reaktionen chemische Prozesse statt (Oxidation, Decarboxylierung, Hydrolyse), wobei das verabreichte Substrat am

Reaktionsende in Form von CO_2 mit der Atemluft exhaliiert wird. Die Differenz zwischen dem Anteil des $^{13}\text{CO}_2$ und des $^{12}\text{CO}_2$ kann aufgrund unterschiedlicher Isotopenmassenverhältnisse mittels Massenspektrometrie oder Infrarotspektroskopie ermittelt werden.

Zu Beginn einer Testreihe ist die Messung eines Nullwertes erforderlich, da im menschlichen Körper und somit auch in der Atemluft eine natürliche ^{13}C -Konzentration vorkommt.

1.5.2 Beispiele von $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests in der medizinischen Diagnostik

$^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests können entsprechend des zu erforschenden Organsystems angewendet werden (53).

Erkrankungen des Magens, des Darmes und des Zwölffingerdarmes können insbesondere mittels nachfolgender Tests diagnostiziert werden.

Der ^{13}C -Harnstoff-Atemtest, erstmals von Graham et al. 1987 beschrieben (54), findet heutzutage in der Gastroenterologie zur Diagnostik einer *Helicobacter Pylori*-Infektion des Magens und des Duodenums Anwendung. Bei Patienten, die mit diesem Bakterium infiziert sind, haben eine prozentual höhere Wahrscheinlichkeit an Ulcera und malignen Erkrankungen des Magens und Duodenums zu erkranken. Die Probanden erhalten auf nüchternen Magen 250 ml Orangensaft, in dem 75 mg ^{13}C -Harnstoff (99 Atom% ^{13}C) gelöst sind. Die Messung erfolgt 30 Minuten nach Gabe des markierten Harnstoffs. Ist der cut-off-Wert $> 3,5\%$, ist eine Infektion bewiesen. Das bedeutet, dass zur Unterscheidung infizierter versus nicht - infizierter *Helicobacter Pylori*-Probanden ein data over baseline (DOB) - Wert von 3,5% erreicht sein muss (39). Nach erfolgter Eradikation mittels einer 3er-Kombination bestehend aus einem Protonenpumpeninhibitor und zwei unterschiedlichen Antibiotika über sieben Tage ist die Wiederholung des Tests nach fünf Wochen sinnvoll, um eine Kontrolle über den Therapieerfolg zu haben.

Als weiteres diagnostisches Mittel findet der ^{13}C -Laktose-Atemtest Anwendung. Eingesetzt wird er bei der Laktoseintoleranz. Diese wird durch das Fehlen oder einer zu geringen Produktion des Laktose-spaltenden Enzyms Laktase hervorgerufen und ist eine häufige Erkrankung des Magen-Darm-Systems, welche zu 5-15% bei Erwachsenen vorkommt. Symptome wie Blähungen, Bauchschmerzen und osmotische Diarrhoe entstehen durch den Abbau von Milchzucker durch Darmbakterien im Darm und den damit verbundenen Gärungsvorgängen.

Der Test besteht in der Aufnahme von einem Standardfrühstück mit 50 g natürlich angereicherter ^{13}C -Laktose, welche in Wasser aufgelöst wird. Atemgasproben erhält man vor Beginn sowie 90 Minuten nach Einnahme des Tracers. Für die kumulative 4-Stunden- ^{13}C -Exhalation ist ein Wert von 14,5% für die Erkrankung beweisend.

Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und Untersuchungen von exokrinen Funktionen können mittels des $[1\text{-}^{13}\text{C}]\text{Tripalmitin}$ -Atemtests bewertet werden. Es erfolgt die Bestimmung der Lipase-Aktivität des Pankreas vor und während einer Enzymbehandlung bei Patienten mit verschiedenen Krankheitsbildern wie der Mukoviszidose, des Morbus Crohn und Zustand nach Pankreatoduodenektomie. Die Messung wird über einen Zeitraum von acht Stunden und einer Messfrequenz von 15-30 Minuten durchgeführt, nachdem die Probanden 4 mg $[1,1,1\text{-}^{13}\text{C}_3]\text{-Glyzeryltripalmitat}$ pro kg Körpergewicht sowie eine standardisierte Mahlzeit einnehmen (39, 55).

1.5.3 $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests als Leberfunktionstests zur Untersuchung der mikrosomalen, mitochondrialen und cytosolischen Biotransformation

Der $[^{13}\text{C}_3]\text{-Coffein}$ -Atemtest kann im Rahmen von Erkrankungen der Leber eingesetzt werden.

Die Cytochrom-P450-Aktivität, welche für die Geschwindigkeit der Demethylierung von ^{13}C -[N-3-Methyl]coffein verantwortlich ist, kann durch die hepatische mikrosomale Biotransformation beeinflusst werden. Daher ist der Test für die Beurteilung letzterer gut geeignet. Kommt es zu einer geringeren Ausscheidung von $^{13}\text{CO}_2$ weist dies auf eine geringe Cytochrom P450-Aktivität oder auf Störungen der hepatischen mikrosomalen Biotransformation hin.

Für die Durchführung des Tests werden 3 mg pro kg Körpergewicht ^{13}C -[N-3-Methyl]coffein, gelöst in Instant-Kaffee per os auf nüchternen Magen und anschließend 100 ml Wasser aufgenommen. Die Messung erfolgt vor Einnahme des Tracers und nach einer Stunde. Der cut-off-Wert liegt bei 8%. Dann sind Störungen der hepatischen mikrosomalen Biotransformation anzunehmen.

Die mikrosomale Leberfunktion kann ebenfalls mittels eines ^{13}C -Methacetin-Atemtests ermittelt werden, wie sie in der Dissertationsschrift von Frau Dr. Forberger, ehemals Meinke - im Forschungslabor der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock - durchgeführt wurde (56). ^{13}C -Methacetin wird über mikrosomale Abbauege verstoffwechselt (57).

Für die mitochondriale Messung der Leberfunktion steht ein Atemtest mit [^{13}C -Methyl]Methionin zur Verfügung. Dieser wurde ebenfalls in der Dissertationsschrift von Frau Dr. Forberger abgehandelt.

Insbesondere sind die Substanzen Ethanol und Galaktose zur Messung von Leberfunktionsstörungen von Bedeutung. Daher wird im nächsten Kapitel ein besonderes Augenmerk darauf gelegt werden.

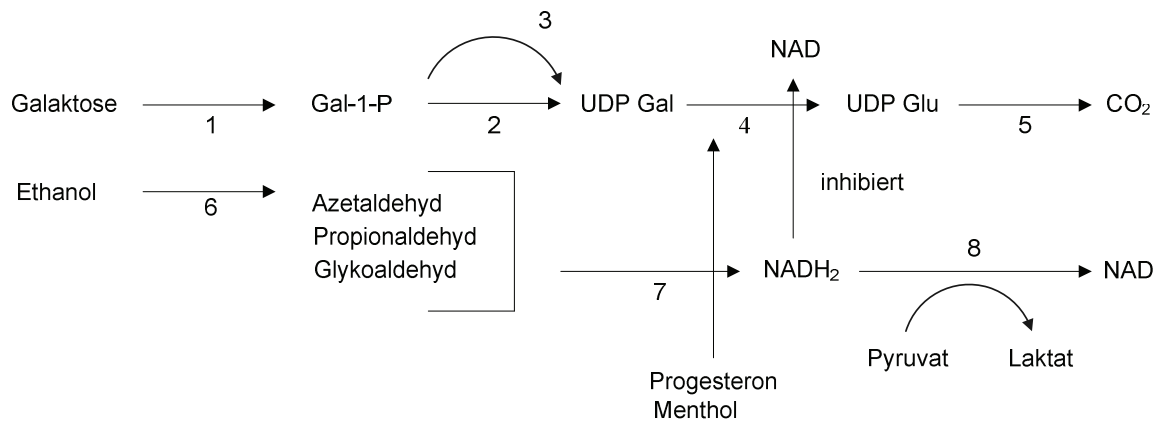
1.6 Einsatz von ^{13}C -Ethanol- und $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose-Atemtests sowie deren Metabolisierung

Zur Untersuchung der cytosolischen Entgiftungsfunktion der Leber sowie der unmittelbaren Oxidation von ^{13}C -Ethanol wurden in dieser Arbeit die Tracersubstanzen $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose und ^{13}C -Ethanol verwendet.

Der Abbau von Ethanol und Galaktose wird in Abbildung 1 veranschaulicht.

Galaktose wird als Disaccharid in Form von Laktose oral aufgenommen und resorbiert und im Duodenum durch das Enzym Laktase, welches sich auch im Zellplasma von Leberzellen befindet, zu Monosacchariden (Galaktose und Glukose) gespalten. Als Monosaccharid spielt Galaktose eine wichtige Rolle bei Stoffwechselvorgängen im menschlichen Körper. Bei der Entstehung von Laktose sowie im Rahmen der Biosynthese von Heteroglycanen wie UDP-N-Acetyl-Galaktosamin und UDP-Galaktosamin kommt Galaktose ebenfalls eine Bedeutung zu.

UDP-Galaktose wird mit Hilfe der UDP-Galaktose-4-Epimerase (4) zu UDP-Glukose umgeformt. Als Co-Enzym wird NAD benötigt, wobei NADH_2 als Inhibitor fungiert.



Legende

- 1 Galaktokinase
- 2 Galaktose-1-P-Uridyl-Transferase
- 3 Uridindiphosphat-Galaktose (UDP-Gal)-Pyrophosphorylase
- 4 UDP-Galaktose-4-Epimerase
- 5 Uridindiphosphat-Glukose (UDP-Glu)-Pyrophosphorylase und weitere Enzyme zur Umwandlung von Glukose-1-Phosphat und Kohlendioxid
- 6 Alkoholdehydrogenase (ADH)
- 7 Aldehyddehydrogenase
- 8 Laktatdehydrogenase

Abbildung 1: Graphische Darstellung des Galaktose- und Ethanolstoffwechsels sowie deren Interaktionen (angelehnt an Segal und Blair (58))

Der Abbau der Substanzen ^{13}C -Ethanol und $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose verhält sich so wie der Abbau der weitaus häufiger vorkommenden Äquivalente ^{12}C -Ethanol und ^{12}C -Galaktose.

Für ^{13}C -Ethanol liegen in der Literatur nur wenige Studien vor. Geeignet ist ^{13}C -Ethanol für den Nachweis des Mangels an Aldehyddehydrogenase (59). Das Enzym wirkt im Ethanolstoffwechsel und ist somit von prognostischem Interesse, um Störungen des Abbaus von Ethanol zu evaluieren.

Das mit ^{13}C markierte Monosaccharid Galaktose wurde bereits in einer Vielzahl von Studien angewendet (43, 45, 60, 61) und besitzt eine aussagekräftige diagnostische Validität (35). Bereits 1978 begannen Caspary und Schäffer mittels ^{14}C -Galaktose-Atemtests, die Leberfunktion bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu ermitteln (47). Hierbei kann insbesondere der Abbau der Substanz Galaktose im Zellplasma der Leberzellen beurteilt werden.

Die Möglichkeit der Messung der Leberfunktion ist mittels stabiler Isotope durch nicht invasive $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests möglich.

Bereits in der Arbeit von Frau Dr. Forberger wurde die mikrosomale und mitochondriale Leberfunktion durch Atemtests mit ^{13}C -Methacetin und [^{13}C -Methyl]-Methionin gemessen (56). Des Weiteren sind die unmittelbare Oxidation von ^{13}C -Ethanol sowie die Messung der cytosolischen Entgiftungsfunktion der Leber durch Atemtests mit [1- ^{13}C]Galaktose ohne und nach Alkoholkonsum von großem Interesse und sollen sich in dieser Arbeit anschließen.

1.7 Ziele dieser Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die indirekte Evaluierung der Alkoholdehydrogenasekapazität anhand der Metabolisierung bzw. Oxidation von ^{13}C -Ethanol ohne und unter dem Einfluss eines 10-tägigen Rotweinkonsums von 0,32 g Ethanol/kg Körpergewicht pro Tag bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.

Weiterhin sollte die cytosolische Entgiftungsfunktion der Leber anhand der Metabolisierung bzw. Oxidation von $[1-^{13}\text{C}]\text{Galaktose}$ ebenfalls ohne und nach dem Einfluss von Rotwein (siehe oben) evaluiert werden.

Des Weiteren sollte die Differenz zwischen einem fünf- und zehntägigen Rotweinkonsum in Bezug auf den Abbau beider Substanzen eruiert werden. Die Erfassung von Normalwerten der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation (kpExh) von ^{13}C -Ethanol und $[1-^{13}\text{C}]\text{Galaktose}$, das Aufzeigen möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede sowie der Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf die Metabolisierung beider Substrate waren ebenfalls Ziele dieser Arbeit.

2 Material und Methodik

2.1 Probandenkollektiv und Probandenanamnese

Das untersuchte Kollektiv bestand aus 17 Probanden, wobei zwölf Probanden weiblich und fünf Probanden männlich waren. 50 Prozent der weiblichen Probanden (sechs Probanden) nahmen regelmäßig ein orales Kontrazeptivum ein, während die andere Hälfte (sechs Probanden) seit mindestens drei Monaten kein orales Kontrazeptivum nahm⁽¹⁾. Über die Hälfte der Probanden (15 Probanden) waren zum Zeitpunkt der Versuche Studenten. Weitere Details zu den Probanden sind aus Tabelle 2 zu entnehmen. Alle 17 Probanden nahmen an allen vier Versuchstagen teil.

⁽¹⁾ Eine Probandin begann mit dem Test am ersten Tag des neuen Zyklus. Sie nahm von da an kein orales Kontrazeptivum mehr ein.

Tabelle 2: Probandenspezifische Angaben

Proband	Geschlecht	Kontrazeptivum	Alter [a]	Körpergröße [cm]	Körpergewicht [kg]	Körperoberfläche [m ²]
1	w	nein	23	177	60	1,72
2	w	nein	22	173	60	1,70
3	w	nein	22	176	63	1,75
4	w	nein	27	175	64	1,76
5	w	nein	25	174	55	1,63
6	w	nein	20	164	62	1,68
7	w	ja	23	178	64	1,78
8	w	ja	25	169	66	1,76
9	w	ja	22	167	53	1,57
10	w	ja	25	174	65	1,77
11	w	ja	23	170	55	1,61
12	w	ja	19	165	59	1,64
13	m		24	178	84	2,04
14	m		32	184	71	1,90
15	m		25	180	70	1,87
16	m		25	178	73	1,90
17	m		26	189	74	1,97
Mittelwert			24,0	174,8	64,9	1,77
SD ±			2,9	6,5	8,0	0,13

Alle Probanden befanden sich zum Zeitpunkt der Tests in einer guten körperlichen Verfassung. Keiner der Probanden litt unter einer bekannten Galaktose- oder Laktoseunverträglichkeit oder hatte gesundheitliche Beschwerden bei der Verdauung (verlängerte Resorption, Darmentleerungsstörung), der Leber oder der Atmungsorgane. Niemand hatte eine chronische Erkrankung oder nahm vier Wochen vor und während der Versuchstage Medikamente ein⁽²⁾. Die Probanden rauchten nicht und die

⁽²⁾ Proband 13 nahm am 10. Tag eine 1 g Paracetamol-Tablette ein. Die Halbwertszeit beträgt laut Fachinformation 4,5 Stunden, und das Medikament hatte somit keinen Einfluss auf den kommenden Versuchstag. Daher ist der Versuchstag in die Studie aufgenommen worden.

weiblichen Probanden waren weder vor, während oder direkt nach dem Test schwanger. Keiner der Probanden nahm Drogen ein, und es war im allgemeinen Lebenswandel kein übermäßiger Alkoholkonsum zu verzeichnen. Alle Probanden wurden vor dem Beginn der Messungen über die verwendeten Testsubstanzen und über den Ablauf aufgeklärt. Die Tests wurden unter Alltagsbedingungen durchgeführt. Das heißt, die Probanden gingen ihren täglichen Verpflichtungen nach, besuchten die Universität oder gingen zur Arbeit. An den Testtagen waren die Probanden angehalten, auf starke körperliche Anstrengungen zu verzichten. Die Probanden führten die Tests zu Hause und allein durch. Vorher wurden genaue Anweisungen gegeben. Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock genehmigt.

Die sechs weiblichen Probanden, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen, benutzten folgende Präparate:

- Valette® (30 µg Ethinylestradiol, 2 mg Dienogest)
- Biviol® (30/40 µg Ethinylestradiol, 25/125 µg Desogestrel)
- Trigoa® (30/40 µg Ethinylestradiol, 50/75/125 µg Levonorgestrel)
- Belara® (30 µg Ethinylestradiol, 2 mg Chlormadinonacetat)

2.2 Testaufbau

2.2.1 Tracersubstanzen

Bei den Tracersubstanzen handelte es sich um die ^{13}C -markierten Substanzen ^{13}C -Ethanol und $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Strukturformeln von ^{13}C -Ethanol und $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose.

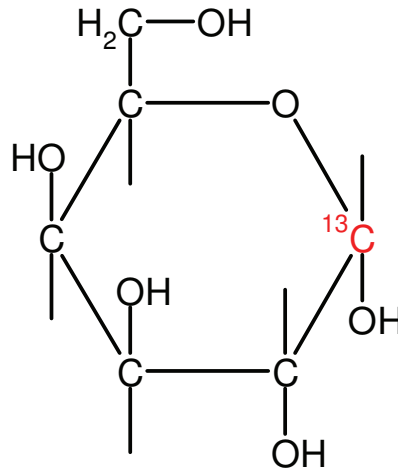


Abbildung 2: Strukturformel von [1-¹³C]Galaktose

[1-¹³C]Galaktose wurde während der Testtage mit einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht als pulverisierter Zucker verabreicht. Die ¹³C-Exzess-Dosis betrug 0,141 mg/kg Körpergewicht (0,0108 mmol).

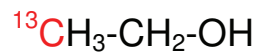


Abbildung 3: Strukturformel von ¹³C-Ethanol

Die Probanden erhielten ¹³C-Ethanol während der Testtage in flüssiger Form in einer Dosis von 0,53 mg/kg Körpergewicht. Die ¹³C-Exzess-Dosis betrug 0,135 mg/kg Körpergewicht (0,0104 mmol). Die Substanz war bereits 1:10 mit Wasser verdünnt.

Beide Substanzen sind an einem C-Atom - farblich hervorgehoben - mit dem stabilen Isotop ¹³C markiert, sodass die Untersuchung der Metabolisierung im Körper zum Stoffwechselendprodukt ¹³CO₂ möglich ist.

Die für die Untersuchungen benötigte Alkoholmenge wurde mit einer Ethanolkonzentration von 11,5 Vol.-%-igem Rotwein erreicht.

Jeder Proband nahm eine definierte Menge von 0,32 g Ethanol/kg/Tag zu sich. Daraus ergibt sich bei einem 11,5 Vol.-%-igen Rotwein ein Volumen von 3,48 ml Rotwein/kg KG/Tag.

Dieses errechnet sich aus dem entsprechenden Volumenprozent (92 g Ethanol/1000 ml Rotwein bei 11,5 Vol.-%).

2.2.2 Testdurchführung

Die Untersuchungsreihe dauerte insgesamt 26 Tage, wobei an vier Tagen die Messungen mittels $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests durchgeführt wurden. An den ersten zehn Tagen der Untersuchungsreihe wurde von den Probanden eine strenge Alkoholkarenz eingehalten, um optimale Ausgangswerte für die Galaktoseverstoffwechselung und Ethanoloxidation zu erhalten.

Nach der Alkoholkarenz wurden an den Tagen 11 und 16 die Tests durchgeführt. Während neun Probanden die Testreihen mit $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose begannen, nahmen acht Probanden ^{13}C -Ethanol als erste Substanz oral zu sich. Am 17-ten Tag begannen die Probanden Alkohol in Form von Rotwein zu trinken. Nach fünf bzw. zehn Tagen des regelmäßigen Rotweinkonsums wiederholten die Probanden die $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests mit $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose am 21-ten Tag und mit ^{13}C -Ethanol am 26-ten Tag bzw. mit ^{13}C -Ethanol am 21-ten Tag und mit $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose am 26-ten Tag je nach Untersuchungsablauf.

Der genaue Testablauf ist für jeden Probanden in Tabelle 3 aufgezeigt.

Jeder Testtag begann um 16.45 Uhr. Zuvor waren die Probanden angehalten, ein normales Frühstück sowie Mittagessen einzunehmen und nach dem Mittagessen bis zum Beginn der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests auf eine weitere Nahrungsaufnahme zu verzichten. Die Probanden nahmen innerhalb einer halben Stunde ihr standardisiertes Abendbrot ein. Dieses bestand aus zwei Weizenbrötchen, wobei eines mit Kochschinken und das andere mit Käse (Fettgehalt von 45%) belegt waren. Dazu gab es 400 ml Apfelschorle (stilles

Wasser) im Verhältnis 1:1 und einen Apfel. Bis zum Beenden des jeweiligen Tests durften die Probanden nur stilles Wasser oder Tee trinken. Jegliche Aufnahme von anderer fester oder flüssiger Nahrung, insbesondere von Maisprodukten, war untersagt, um die Exhalation von $^{13}\text{CO}_2$ nicht zu beeinflussen (51).

Um 17.00 Uhr fand die Tracer-Einnahme statt. $[1\text{-}^{13}\text{C}]$ Galaktose wurde zwischen Brötchen und Aufschnitt aufgetragen, sodass die komplette Traceraufnahme auf einmal gewährleistet war. ^{13}C -Ethanol konnte in wenigen Millilitern Apfelschorle verdünnt ebenfalls mit einem Schluck aufgenommen werden. Über einen Gesamtzeitraum von acht Stunden wurde anschließend die endexpiratorische Atemluft der Probanden in zweifacher Ausführung in sogenannten Exetainern®, welche standardisierte und gasdicht verschließbare Röhrchen (Drehverschluss und Gummidichtung) aus Glas mit einem Fassungsvermögen von 10 ml sind, gesammelt. Die Probanden exhalierten das endexpiratorische Volumen in die Exetainer® mittels eines Strohhalmes. In Tabelle 4 ist der zeitliche Ablauf eines Tages beschrieben.

Die Probanden bestritten die vier Testtage in ihrer häuslichen Umgebung. Sie sollten ihrem normalen Tagesablauf nachgehen, ohne an den Untersuchungstagen Sport zu treiben.

Tabelle 3: Darstellung der Tracer-Einnahme jedes einzelnen Probanden an den unterschiedlichen Testtagen, zunächst ohne Alkoholeinfluss, anschließend unter dem Einfluss von Alkohol

Proband	1. Testtag		2. Testtag		3. Testtag		4. Testtag	
	[1- ¹³ C]	¹³ C-	[1- ¹³ C]	¹³ C-	[1- ¹³ C]	¹³ C-	[1- ¹³ C]	¹³ C-
	Galaktose	Ethanol	Galaktose	Ethanol	Galaktose	Ethanol	Galaktose	Ethanol
1	x			x	x			x
2	x			x	x			x
3		x	x			x	x	
4		x	x			x	x	
5		x	x			x	x	
6	x			x	x			x
7	x			x	x			x
8	x			x	x			x
9		x	x			x	x	
10	x			x	x			x
11		x	x			x	x	
12		x	x			x	x	
13	x			x	x			x
14	x			x	x			x
15		x	x			x	x	
16	x			x	x			x
17		x	x			x	x	

Tabelle 4: Zeitlicher Ablauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgassammlung an den Testtagen

Probenpaar	Uhrzeit der Beatmung der Exetainer®	Rhythmus [h]	Kum.[h]
0 - Wert	16:45		
1	17:15	0,25	0,25
2	17:30	0,25	0,5
3	17:45	0,25	0,75
4	18:00	0,25	1,0
5	18:15	0,25	1,25
6	18:30	0,25	1,5
7	18:45	0,25	1,75
8	19:00	0,25	2,0
9	19:30	0,5	2,5
10	20:00	0,5	3,0
11	20:30	0,5	3,5
12	21:00	0,5	4,0
13	21:30	0,5	4,5
14	22:00	0,5	5,0
15	22:30	0,5	5,5
16	23:00	0,5	6,0
17	24:00	1,0	7,0
18	01:00	1,0	8,0

2.3 Berechnungen

Die durch das Massenspektrometer gemessenen ^{13}C -Konzentrationen sind im Anhang aufgeführt. Da aus jeweils zwei Proben für den gleichen Untersuchungszeitpunkt die Werte ermittelt wurden, wurde der Mittelwert aus beiden Werten errechnet.

2.3.1 Berechnung der DOB-Werte (Data over baseline)

Zunächst wurde von allen Messwerten (Mittelwerte - MW) der sogenannte Baseline-Wert (BL), der zu Beginn der Versuchsreihe als Leerwert gemessen wurde, subtrahiert. Damit ergaben sich die einzelnen DOB-Werte für den jeweiligen Untersuchungszeitpunkt.

$$\text{DOB} = \text{MW} - \text{BL}$$

2.3.2 Berechnung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation

Für die Berechnung sind die ^{13}C -Exzess-Dosis des Substrates und der auf die Zeit bezogene $\Delta\delta_{\text{kum}}$ -Wert nötig. Letzterer wird mittels Nutzung der DOB-Werte ermittelt.

$$kpExh = \frac{RF \times KO [m^2] \times eCO_2 [mmol \times m^{-2} \times h^{-1}] \times \Delta\delta_{kum} [‰]}{D [mmol] \times 10}$$

kpExh	= kumulative prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation [%]
RF	= Ratio-Faktor $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ 0,01124
eCO ₂	= endogene CO ₂ -Produktion 300mmol/m ² /h
D	= ^{13}C -Exzess-Dosis der verwendeten Tracer (^{13}C -Ethanol, [1- ^{13}C]Galaktose)
KO	= Körperoberfläche [m ²]

2.3.2.1 Dosisberechnung für ^{13}C -Ethanol und [1- ^{13}C]Galaktose

$$D [mmol] = \frac{m [mg] \times A}{100 \times MG [mg \times mmol^{-1}]}$$

- m = Masse des eingesetzten Tracers
 A = ^{13}C -Häufigkeit in Atom%
 MG = Molekulargewicht des markierten Tracers

Das Molekulargewicht von ^{13}C -Ethanol beträgt 47,06 mg/mmol, das von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose beträgt 181,164 mg/mmol.

Die Berechnung ergibt sich aus der Summenformel von Ethanol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ beziehungsweise von Galaktose $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ und dem zusätzlichen Atomgewicht von ^{13}C (0,99 mg/mmol).

2.3.2.2 Berechnung von $\Delta\delta[\text{‰}]$ und des $\Delta\delta[\text{‰}]_{\text{kum}}$ -Wertes

$$\Delta\delta_{ti} = \frac{DOB_{ti} + DOB_{ti-1}}{2} \times R_{\text{rhythmus}_{ti}} [h]$$

$$\Delta\delta_{\text{kum}} = \Delta\delta_{ti-1} + \Delta\delta_{ti}$$

2.4 Messmethode

Die in den Exetainern® gesammelte endexpiratorische Atemluft wurde mit Hilfe des im Forschungslabor der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik in Rostock befindlichen Massenspektrometers „Tracermass 20-20“ der Firma Europa Scientific, Crewe, U.K. im „ABCA“-Modus (automated breath carbon-analyse) bearbeitet und ausgewertet.

2.4.1 Prinzip des Massenspektrometers

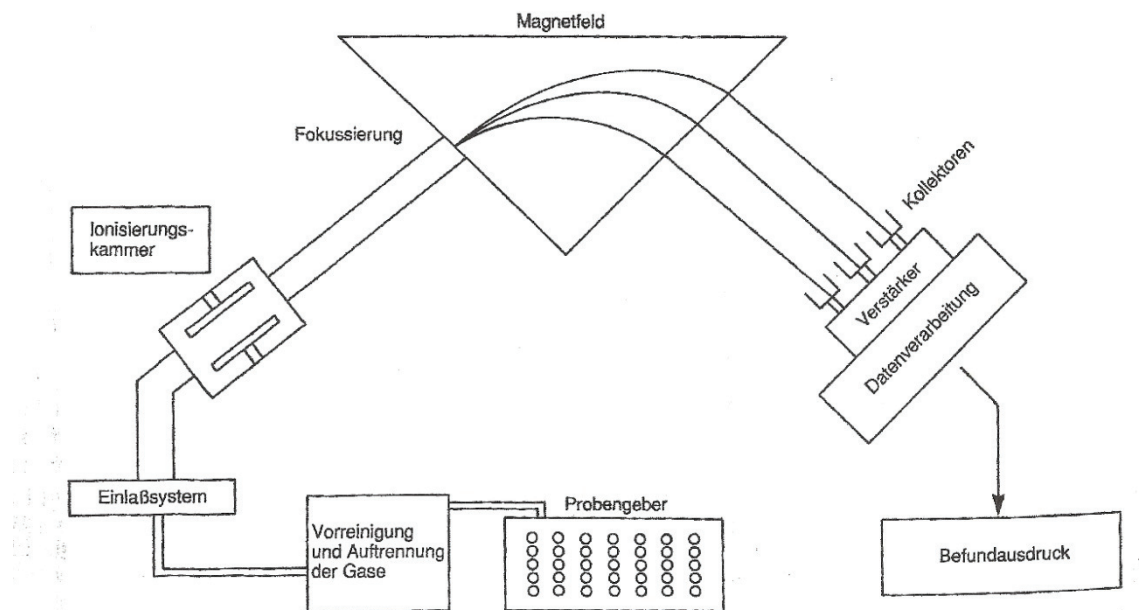


Abbildung 4: Darstellung eines Isotopenverhältnis-Massenspektrometers (29)

Ein Isotopenverhältnis-Massenspektrometer besteht grundsätzlich aus unterschiedlichen Bausteinen und verschiedenen Sektionen, die die zu untersuchenden Proben durchlaufen müssen.

Mit Hilfe eines Gasstromes (Trärgas Helium) werden die gesammelten Proben über das Einlasssystem der Ionenkammer zugeführt. Hier erfolgt mittels Elektronenbeschuss die Ionisierung der CO_2 -Moleküle, und nach Anlegen eines Spannungsfeldes werden die Ionen beschleunigt und fokussiert. Im elektromagnetischen Feld werden die $^{13}\text{CO}_2^+$ - bzw. $^{12}\text{CO}_2^+$ - Ionen entsprechend ihres unterschiedlichen Massenverhältnisses auf Kreisbahnen abgelenkt. Aufgrund der Masse der einzelnen Teilchen kommt es zur Beschreibung von kleineren und größeren Radien im Magnetfeld. Sind die Ionen langsamer und schwerer, beschreiben sie eine Kurve mit größerem Radius im Gegensatz zu leichteren und schnelleren Ionen. Hinsichtlich dieser Unterschiede ist die

Messung des Verhältnisses zwischen $^{13}\text{CO}_2^+$ und $^{12}\text{CO}_2^+$ möglich. Die Ionen erzeugen dann durch Aufprall auf verschiedenen Kollektoren einen Strom, welcher mittels eines Verstärkersystems zu einem Signal verarbeitet wird (29). Das System arbeitet nach dem Prinzip der continuous-flow isotope ratio mass spectrometry (CF-IRMS) (62).

2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das mathematische Programm SPSS 12.0 (SPSS Incorporated Headquarters, Chicago, USA) herangezogen. Bei den Berechnungen zur Signifikanz wurde der U-Test nach Mann & Whitney für zwei unabhängige Stichproben angewendet. In allen Fällen wurde $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen. Die theoretischen Grundlagen für die statistischen Datenauswertungen lieferte Sachs (63).

3 Ergebnisse

3.1 Der Einfluss von Rotweinkonsum auf den Abbau von ^{13}C -Ethanol bei allen Probanden

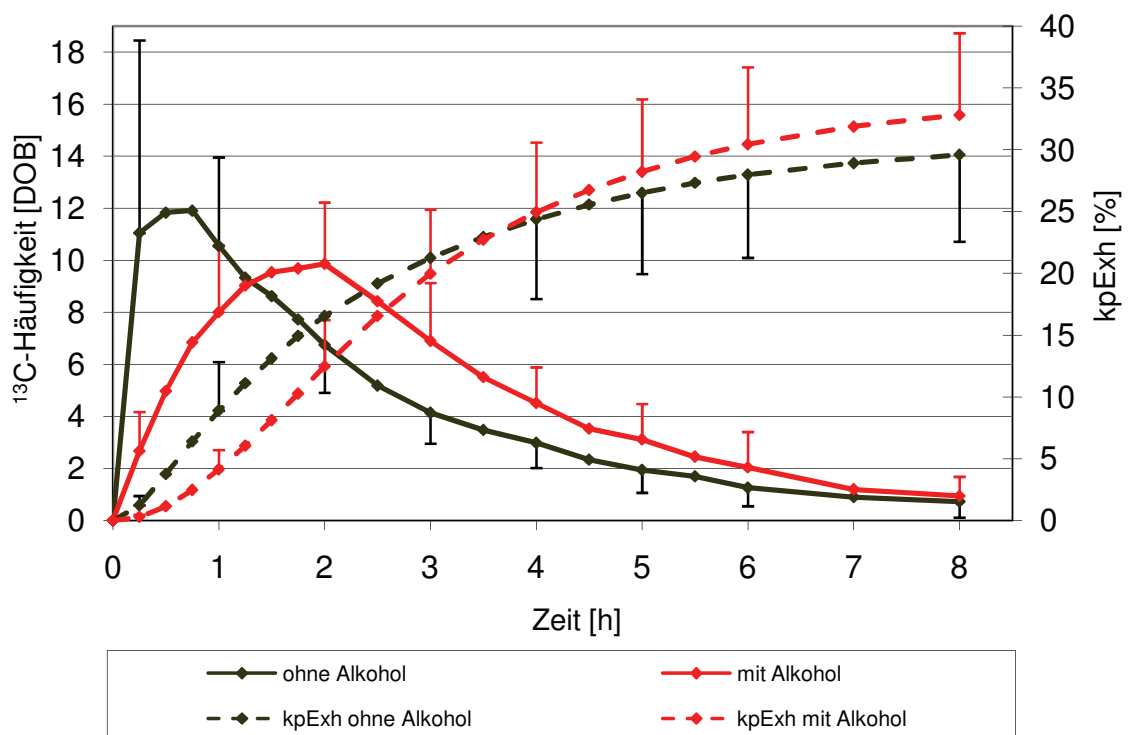


Abbildung 5: Mittlere $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit und kumulative prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden nach Gabe von ^{13}C -Ethanol ohne und nach Alkoholkonsum

Die Graphik zeigt die zeitliche Abfolge der mittleren ^{13}C -Häufigkeit [DOB] in der exhalierten Atemluft gemessen ohne und nach dem Genuss von Alkohol in Form von Rotwein. Beide Kurven zeigen einen raschen Anstieg bis zum Erreichen des Maximalwertes nach einer bzw. zwei Stunden. Der Ausgangswert der ^{13}C -Häufigkeit, das heißt die Baseline, wird im

Beobachtungszeitraum nicht wieder erreicht. Die maximale ^{13}C -Häufigkeit beider Kurven zeigt verglichen miteinander keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,290$).

Die kpExh sind ebenfalls für beide Versuchsgruppen dargestellt. Die kpExh von $^{13}\text{CO}_2$ für den Zeitraum ohne Alkohol beträgt 29,6%, während die kpExh nach der zehntägigen Alkoholingestion 32,8% beträgt. Hierbei wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p=0,306$). Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen, d.h. aufgeschlüsselt in Männer, Frauen mit Einnahme von Hormonen und Frauen ohne Einnahme von Hormonen zur Empfängnisverhütung, konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2 Der Einfluss von Rotweinkonsum auf den Abbau von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose bei allen Probanden

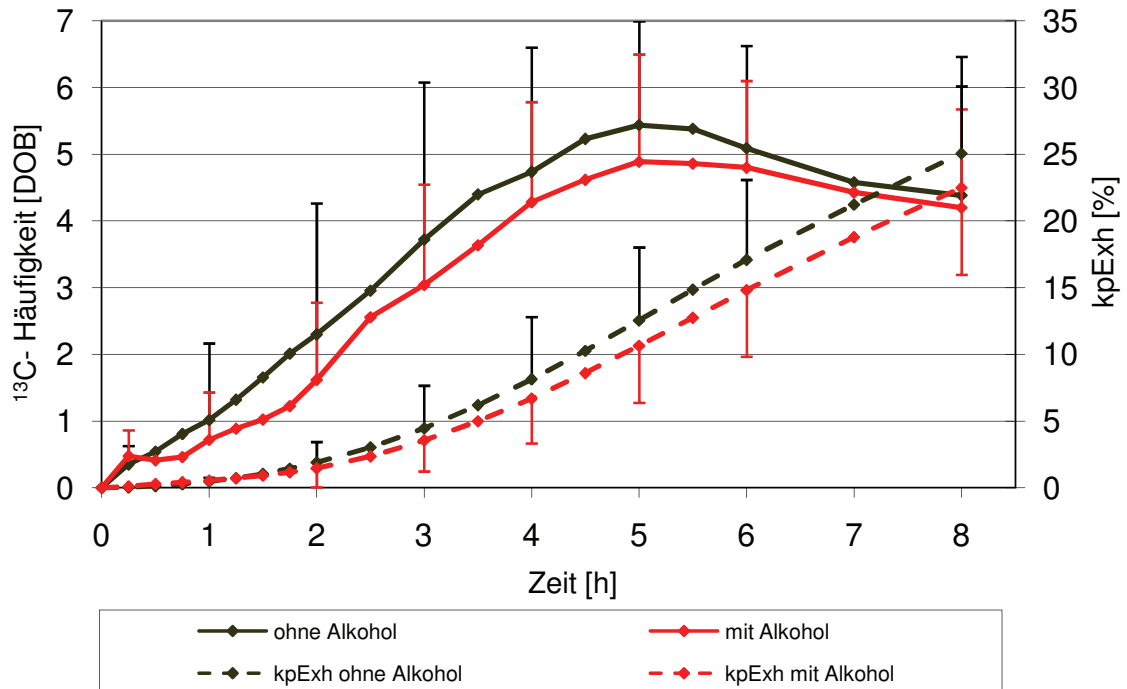


Abbildung 6: Mittlere $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit und kumulative prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation aller Probanden nach Gabe von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose ohne und nach Alkoholkonsum

Die beiden hier dargestellten Kurven der mittleren ^{13}C -Häufigkeit zeigen einen ähnlichen Verlauf mit einem Maximalwert nach fünf Stunden, während nach einem Beobachtungszeitraum von acht Stunden der Ausgangswert nicht wieder erreicht wird.

Bei der kpExh zeigt sich nach acht Stunden bei den Probanden ohne Alkoholeinfluss eine Endexhalation von 25,1%, während bei den Probanden, welche über fünf bzw. zehn Tage eine definierte Menge Alkohol tranken, eine kpExh von 22,5% erreicht wurde. Es konnte eine Tendenz zur verringerten kpExh, jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,518$).

Bei der Messung zwischen Probanden ohne Alkoholkonsum und Probanden mit fünf- bzw. zehntägigem Alkoholkonsum lassen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Peaks der ^{13}C -Häufigkeit [DOB] feststellen ($p=0,458$, $p=0,754$).

3.3 Der Einfluss des fünf- bzw. zehntägigen Rotweinkonsums auf den Abbau von ^{13}C -Ethanol

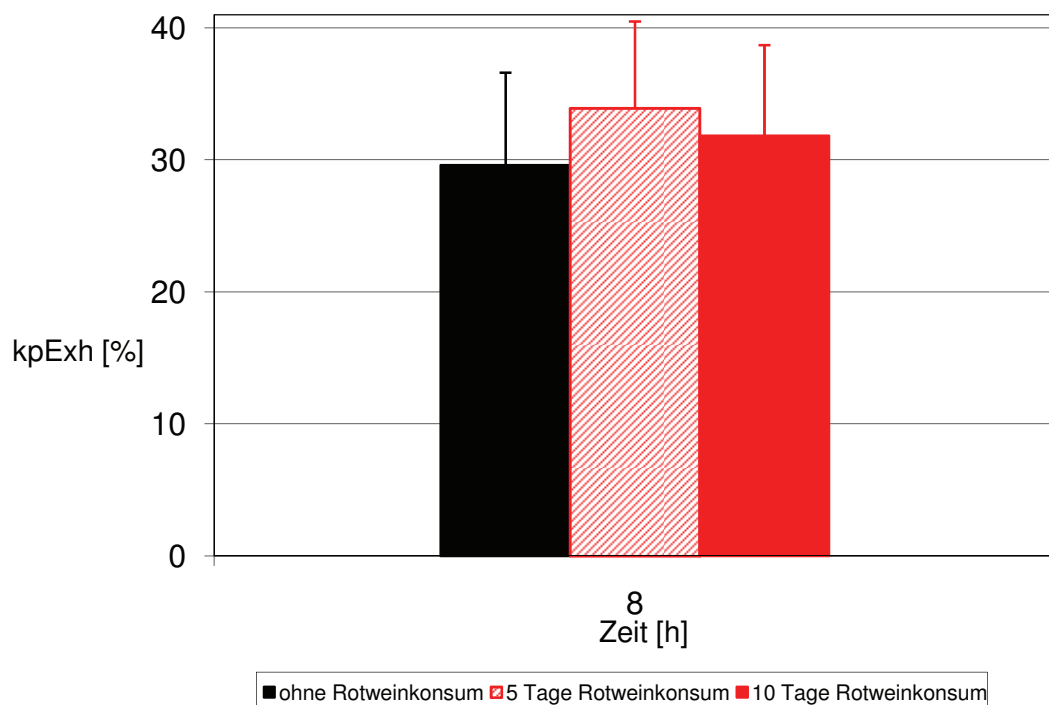


Abbildung 7: Darstellung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Einnahme von ^{13}C -Ethanol ohne und nach Rotweinkonsum

In Abbildung 7 ist die kpExh (Durchschnitt aller Probanden) nach dem Abbau des ^{13}C -Ethanol nach dem fünf- bzw. zehntägigem Alkoholgenuss nach einem

Beobachtungszeitraum von acht Stunden dargestellt. Es zeigt sich, dass die kpExh für die Probanden ohne Rotweinkonsum bei 29,6% liegt und nach fünftägigem Rotweinkonsum mit 33,9% geringfügig höher ist. Nach zehntägigem Alkoholgenuss nähert sich die kpExh mit 31,8% dem Ausgangswert (29,6%) an. In beiden Fällen ist statistisch kein signifikanter Unterschied messbar ($p=0,878$; $p=0,340$).

3.4 Der Einfluss des fünf- bzw. zehntägigen Rotweinkonsums auf den Abbau von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose

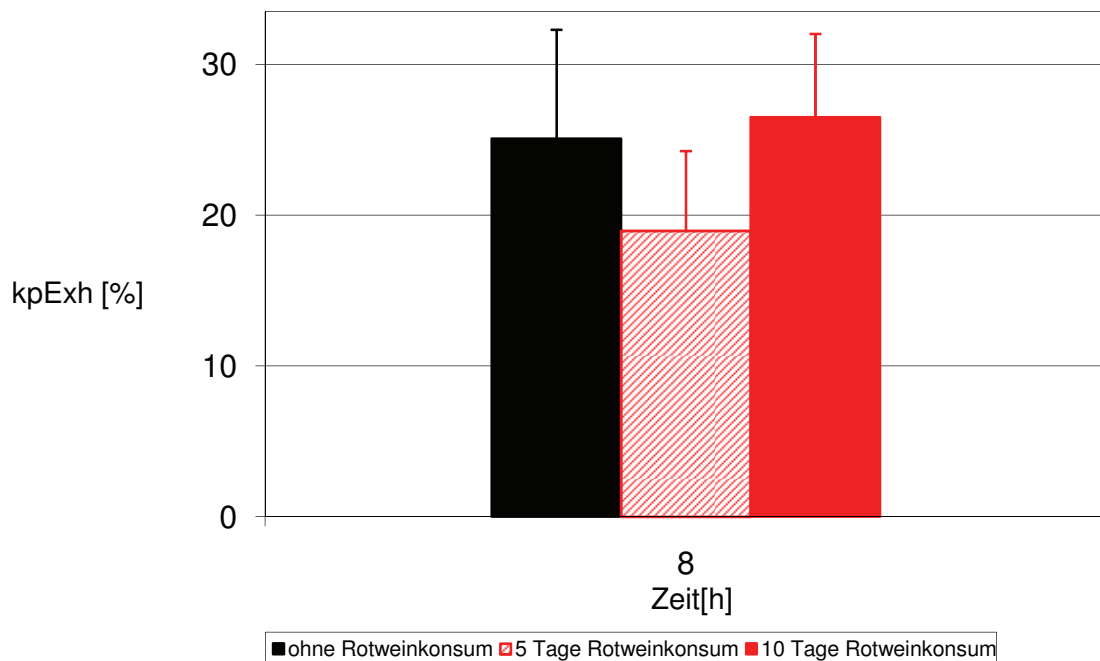


Abbildung 8: Darstellung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Einnahme von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose ohne und nach Rotweinkonsum

Die Abbildung 8 zeigt die kpExh bezüglich des Abbaus von [1-¹³C]Galaktose nach dem Rotweingenuss nach fünf bzw. zehn Tagen.

Der Ausgangswert liegt bei 25,0%. Nach dem Genuss von Alkohol über den Zeitraum von fünf Tagen sinkt die kpExh auf 19%, nach zehn Tagen steigt sie bei den Probanden auf 26,5%. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,258$; $p=0,878$).

Bei dem Vergleich der kpExh zwischen Probanden ohne Alkoholkonsum und Probanden mit fünf- bzw. zehntägigem Alkoholkonsum lassen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellen. In der Darstellung der maximalen ¹³C-Häufigkeit über die Zeit konnte nach fünf Stunden ohne Rotweinkonsum im Vergleich zu sechs Stunden mit Rotweinkonsum kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,458$, $p=0,754$).

3.5 Vergleich des Abbaus von ^{13}C -Ethanol bei Frauen mit und ohne Einnahme von Kontrazeptiva

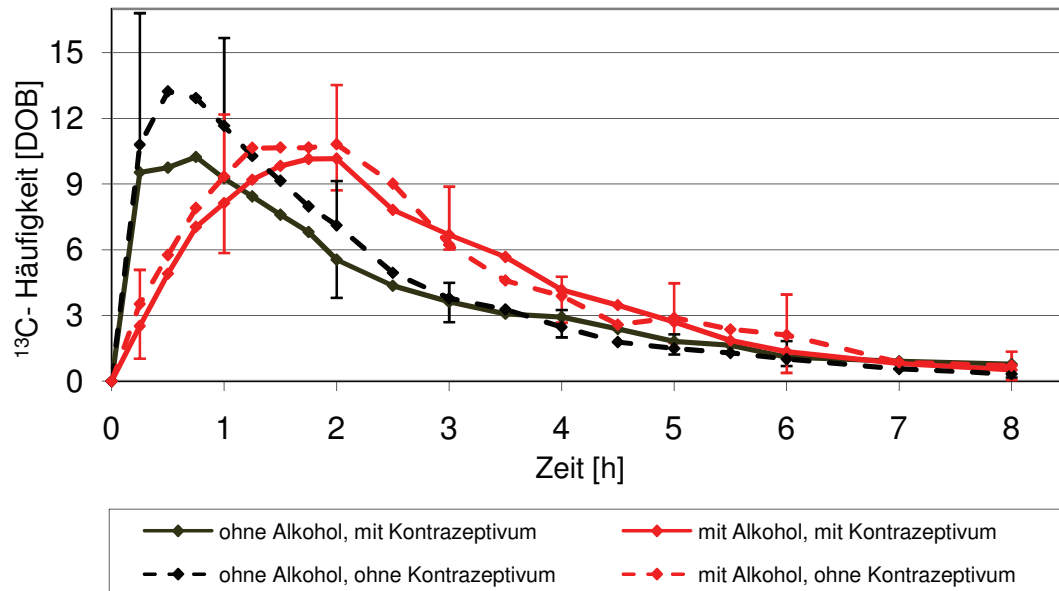


Abbildung 9: Darstellung der mittleren ^{13}C -Häufigkeit beim Abbau von ^{13}C -Ethanol bei Frauen unter dem Einfluss von Alkohol, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen und denen, die keine Hormone einnahmen

Die Abbildung 9 zeigt den Vergleich des Abbaus von ^{13}C -Ethanol bei Frauen, die ohne den Einfluss von Alkohol ein orales Kontrazeptivum bzw. keines einnahmen. Der maximale Abbau von ^{13}C -Ethanol wird nach einer halben bzw. einer dreiviertel Stunde erreicht.

Die ^{13}C -Häufigkeit zeigt bei beiden Probandengruppen unter dem Konsum von Rotwein ihren Maximalwert nach zwei Stunden.

In allen dargestellten Fällen wird nach einem Beobachtungszeitraum von acht Stunden beinahe der Ausgangswert erreicht, jedoch können keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

3.6 Vergleich der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation bezüglich des Abbaus von ^{13}C -Ethanol unter dem Einfluss von Rotwein bei Frauen mit und ohne Einnahme von Kontrazeptiva

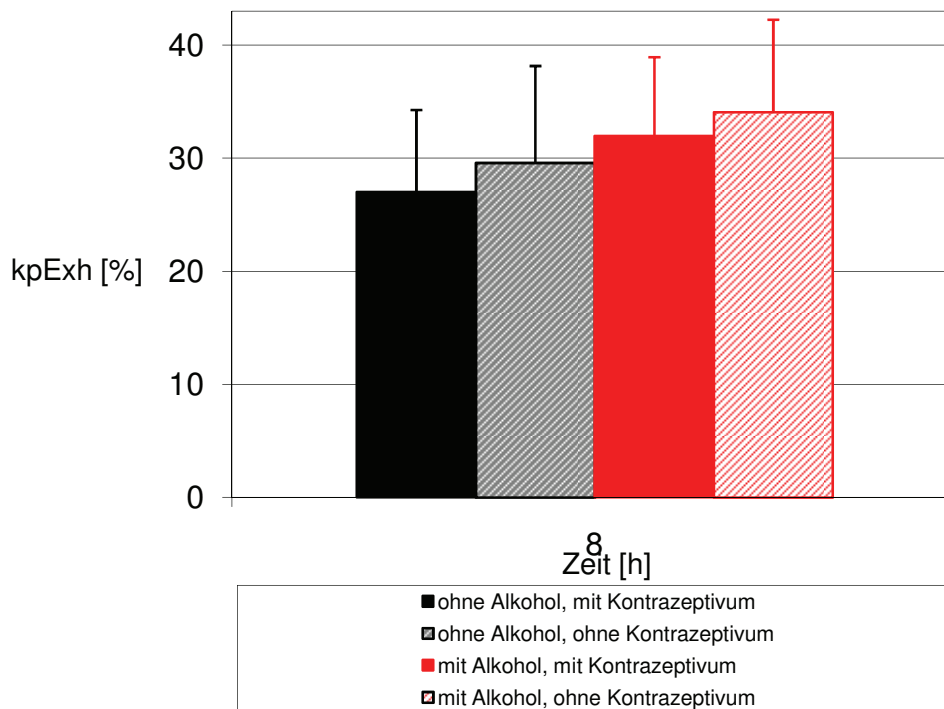


Abbildung 10: Darstellung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Einnahme von ^{13}C -Ethanol ohne und nach Rotweinkonsum bei Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen und denen, die keine Hormone einnahmen

Abbildung 10 zeigt die Probandengruppe der Frauen bezüglich der kpExh aus ^{13}C -Ethanol nach einem Beobachtungszeitraum von acht Stunden.

Es wird ersichtlich, dass bei den Frauen, welche ein orales Kontrazeptivum einnahmen und denen, die keines nahmen, kein signifikanter Unterschied bezüglich der kpExh besteht (27,01% versus 29,59%) ($p = 0,818$). Ebenso kann

unter dem Einfluss von Rotwein kein signifikanter Unterschied bezüglich der unterschiedlichen Frauengruppen beobachtet werden ($p=0,699$).

3.7 Vergleich der kumulativen prozentualen

$^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Abbau von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose unter dem Einfluss von Rotwein bei Frauen mit und ohne Einnahme von Kontrazeptiva

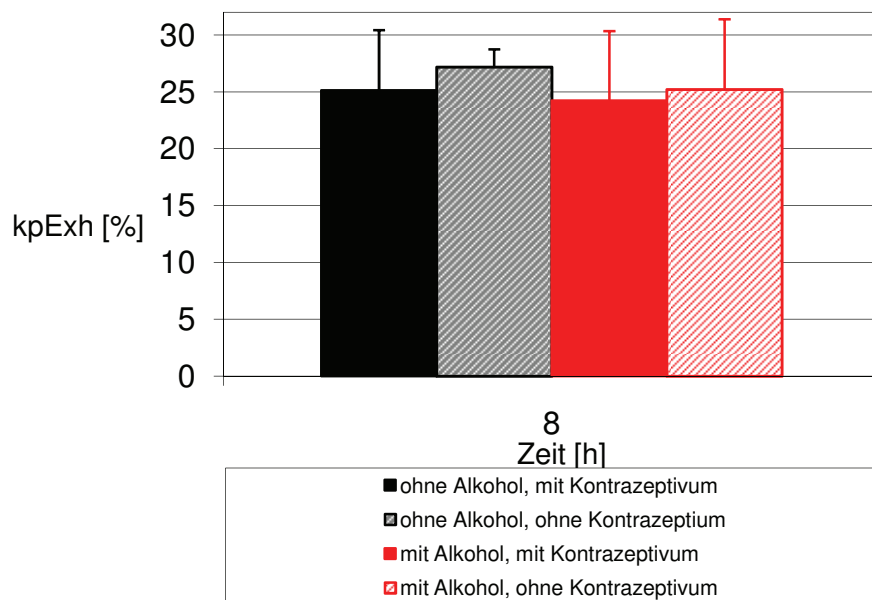


Abbildung 11: Darstellung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Einnahme von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose ohne und nach Alkoholkonsum bei Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen und denen, die keine Hormone einnahmen

Abbildung 11 zeigt, dass nach einer Beobachtungszeit von acht Stunden die kpExh zwischen den verschiedenen Frauengruppen unterschiedlich ist.

Bei den Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen, ist die kpExh um 2,03% geringer. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied ($p=1,0$). Die

Tendenz, dass durch den Konsum von Rotwein die $kpExh$ abnimmt, ist zu erkennen. Bei den Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnehmen, ist die $kpExh$ um 0,92% und bei der Gruppe, die keine Hormone einnehmen ist sie um 1,95% geringer. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht ($p=0,937$).

3.8 Kumulative prozentuale $^{13}CO_2$ -Exhalation nach Gabe von ^{13}C -Ethanol und $[1-^{13}C]$ Galaktose bei Männern ohne und mit Rotweinkonsum

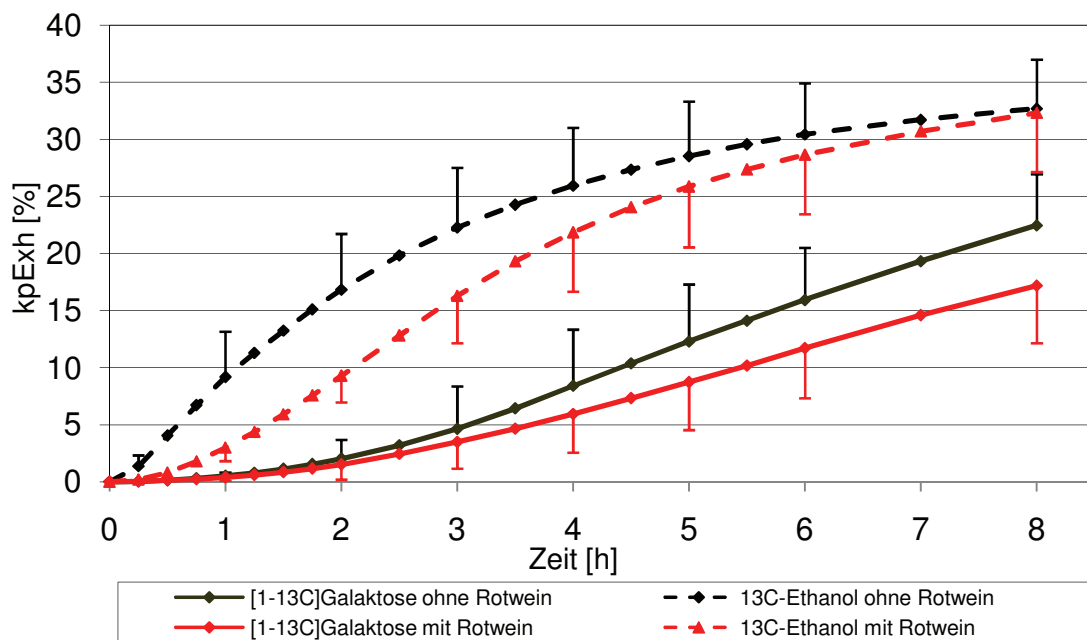


Abbildung 12: Darstellung der kumulativen prozentualen $^{13}CO_2$ -Exhalationskurven für den Abbau von ^{13}C -Ethanol und $[1-^{13}C]$ Galaktose bei den männlichen Probanden ohne und unter dem Einfluss von Rotwein

Diese Exhalationskurven zeigen sowohl in der Galaktose- als auch in der Ethanolkurve eine geringere kp_{Exh} nach dem Genuss von Alkohol.

Nach Einnahme von $[1-^{13}C]$ Galaktose ist nach acht Stunden eine $^{13}CO_2$ -Exhalation von 22,47% und unter Alkohol (fünf- bzw. zehntägiger Konsum) eine $^{13}CO_2$ -Exhalation von 17,19% erreicht. Die kp_{Exh} ist jedoch mit $p= 0,151$ nicht signifikant. Das Maximum der ^{13}C -Häufigkeit ist ebenfalls nicht signifikant ($p= 1$).

Nach Einnahme von ^{13}C -Ethanol zeigt sich nach einem Beobachtungszeitraum von acht Stunden mit 32,71% ein höherer Ausgangswert der kp_{Exh} . Nach Alkoholkonsum zeigt sich nach acht Stunden ein Wert von 32,33%. Ein signifikanter Unterschied besteht bezüglich der kp_{Exh} nicht ($p= 0,841$). Bei der Darstellung des Maximums der ^{13}C -Häufigkeit ist ein signifikanter Unterschied gegeben ($p< 0,01$).

4 Diskussion

4.1 Testdurchführung

In unserer Studie untersuchten wir den kurzzeitigen Einfluss von Rotwein auf den Leberstoffwechsel und die Entgiftungsfunktion der gesunden Leber. In unseren Testreihen verwendeten wir täglich 3,48 ml Rotwein/kg KG, um im Leberstoffwechsel oxidativen Stress zu provozieren. In der Studie bei Armuzzi et al. 2000 wurden 0,3 g reines Ethanol/kg KG in 200 ml Orangensaft aufgelöst verwendet (64).

Für die Testdurchführung wurden ausschließlich gesunde junge Probanden rekrutiert. Dieses wurde im Voraus durch Erhebung der Anamnese, die insbesondere auf Ernährungsgewohnheiten und Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Alkoholkonsum, Stoffwechsel- und insbesondere Leberfunktionsstörungen sowie Nikotinabusus eruiert. Mit Verzicht auf laborchemische Untersuchungen von Blutproben und histopathologischen Untersuchungen von Leberbiopsien konnte der nicht invasive Charakter der Atemtests beibehalten werden.

Die Durchführung der Tests fand unter gleichzeitiger Verabreichung einer definierten Rotweinmenge, dem Tracer und einem definiertem Abendbrot statt. Vorausgegangen war eine Nahrungskarenz ab 14.00 Uhr nach Einnahme des selbst gewählten Mittagessens. Die Probensammlung erfolgte in den Abend- und Nachtstunden (17.00 - 01.00 Uhr). In einem von Armuzzi et al. durchgeführten Test zur Messung der mitochondrialen Funktion mittels eines ^{13}C -Methionin Atemtests fand die Einnahme des Tracers am Morgen nach einer mindestens achtstündigen Nahrungskarenz statt. Vier bis acht Stunden später erfolgte die Einnahme von mit Ethanol-angereichertem Orangensaft. Die

Probensammlung erfolgte über einen kürzeren Zeitraum. Ursächlich kann hierfür der bereits nach 30-60 Minuten erreichte Peak in der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation sein. Die k_{pExh} war ohne Alkohol nach drei Stunden im Vergleich zu den Tests mit Alkohol nach 60 Minuten signifikant (64). Somit konnte die Dauer der Durchführung der Test minimiert werden. In unseren Tests war eine Signifikanz der k_{pExh} auch nach acht Stunden nicht erreicht. In der Studie von Bendtsen et al. kam es ebenfalls zu einer kürzeren Probensammlung, da bereits nach zwei Stunden signifikante Ergebnisse erzielt werden konnten. In dieser Studie waren als Probanden sowohl gesunde Frauen und Männer als auch Patienten mit einer laborchemisch und anamnestisch bestehenden Leberfunktionsstörung aufgrund eines Alkoholmissbrauches involviert (65).

In der vorliegenden Studie sollte durch den zehntägigen Rotweinkonsum ein quasi "metabolic steady state" simuliert werden.

In unseren Tests war nach Sammlung der Atemgasproben über acht Stunden der Baseline-DOB-Wert nur bei ^{13}C -Ethanol annähernd erreicht. Auch wurden signifikante Ergebnisse in unseren Tests nicht erreicht. Aufgrund der zeitlichen Versuchsdurchführung (von 17.00 - 01.00 Uhr) und der Einbindung von Probanden in ihren normalen Alltag war eine Ausweitung der Probensammlung über weitere Stunden nicht möglich.

Die Probanden unterteilten sich in drei Gruppen (Frauen ohne Kontrazeptiva-Einnahme, Frauen mit Kontrazeptiva-Einnahme und Männer). Berechnungen und graphische Darstellungen wurden jedoch auch unter Zusammenlegung der Daten aller Frauen und beider Geschlechter vorgenommen. In der Studie von Holtmeier et al. wurden zwei Gruppen an Probanden gebildet. Zum einen 19 Patienten mit biliärer Zirrhose und zum anderen 20 gesunde Kontrollprobanden. Es wurde keine Differenzierung zwischen den Geschlechtern vorgenommen (66).

4.2 Diskussion des Einflusses der gleichzeitigen Nahrungsaufnahme auf die kumulative prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation

$^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastests mit $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose und ^{13}C -Ethanol wurden in zahlreichen Untersuchungen wie bei Holtmeier et al., Suzuki et al., und Lehmann et al. unter standardisierten Bedingungen durchgeführt (57, 66, 84). Dazu zählte neben der einheitlichen Durchführung der Tests und einer Nahrungskarenz während der Tests auch die standardisierte Nahrungsaufnahme.

In unseren Tests wurde im Vorfeld eine Nahrungskarenz von drei Stunden eingehalten. Die Nahrungskarenz kann zu einer vermehrten Lipolyse und Oxidation von Fettsäuren führen. Auch Wutzke et al. beschrieben, dass es unter kohlenhydratarmer Diät (bei der Hay'schen Diät) zu einer vermehrten Lipolyse und Oxidation von Fettsäuren kommt (67). So kommt es zu möglichst geringen endogenen Schwankungen der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation und damit zu einer besseren Verwertbarkeit der Ergebnisse.

Die Probanden führten die Tests vor der Nacht und nach einem Tag, an dem die sie ihren alltäglichen Pflichten nachgegangen waren, durch. Die Compliance wurde um ein Vielfaches höher eingeschätzt, wenn die Probanden keinen Hunger, sondern ein definiertes Abendessen zu Beginn eines jeden Versuchstages erhielten.

Eine standardisierte Zusammenstellung des Abendbrottes mit Einnahme zu Beginn des jeweiligen Versuchstages sollte ebenfalls einen möglichst geringen Einfluss auf die $^{13}\text{CO}_2$ -Ausscheidung haben. Die Einnahme eines definierten Frühstücks mit Reis, Milch und Orangensaft zeigte in einer Vergleichsstudie von Dubuc et al. keinen signifikanten Einfluss auf die ^{13}C -Exhalation. Daher wählten auch wir in unseren Tests ein Abendessen, das aus ^{13}C -armer Kost (Nahrungsmittel aus C_3 -Pflanzen) bestand (51, 68).

Insgesamt war unser Ziel, einen möglichst geringen Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die $kpExh$ zu haben. Dieses konnten wir einerseits mittels der vorangehenden Nahrungskarenz sowie andererseits mit einem einheitlichen, standardisierten Abendessen erreichen.

4.3 ¹³C-Ethanol als Tracersubstanz bei Atemtests

4.3.1 Diskussion der Ergebnisse ohne und unter dem Einfluss von Rotwein vor dem Hintergrund des Metabolisierungsweges

Die Ergebnisse zeigen, dass es bezüglich der $kpExh$ bei den Tests zum Abbau von Ethanol durch den Einfluss von Rotwein in der Dosierung von 3,48 ml/kg KG/Tag keine signifikanten Unterschiede gibt.

Es gibt jedoch die Tendenz einer um 3,2% höheren $kpExh$ nach Alkoholenuss. Fraglich ist hier eine durch oxidativen Stress angepasste gesteigerte Leberfunktion. Es ist zusätzlich zu beachten, dass nur acht der 17 Probanden zehn Tage und die restlichen neun Probanden fünf Tage lang Rotwein tranken. Dieses ist, zusammen mit der geringen Menge des konsumierten Alkohols über den Zeitraum von fünf im Vergleich zu zehn Tagen hinweg, womöglich für die geringe Differenz der Ergebnisse verantwortlich. Unterscheidet man die Ergebnisse nach fünf- bzw. zehntägigem Konsum von Rotwein, so zeigt die $kpExh$ nach zehntägigem Genuss von Rotwein ein geringes Ausmaß, aber dennoch ein größeres als in der Gruppe ohne Alkoholeinfluss.

Während der Oxidation von Ethanol werden im Organismus große Mengen an $NADH_2$ frei, welches seinerseits zu einem Anstieg der Lactat/Pyruvat-Konzentration führt (58). Auch spielt es eine wesentliche Rolle, ob die Probanden gesund sind. In einer 1966 von Salaspuro durchgeführten Studie wurde Ratten eine fettreiche und proteinarme Ernährung verabreicht. Durch ein bereits vor Versuchsbeginn bestehendes Cholin-Defizit wurde so die Entstehung einer Fettleber induziert. Danach war der Einfluss von Ethanol auf die Lactat/Pyruvat-Konzentration nicht länger nachweisbar (69). Nach einer

sechs Wochen bzw. einer drei bis vier Monate dauernden Diät wurden die Messungen vorgenommen. Bei unseren Tests wurden daher Probanden ausgewählt, die Alkohol nicht regelmäßig zu sich nahmen und anamnestisch höchstwahrscheinlich keine durch Alkohol bedingte Schädigung der Leber aufwiesen.

Der Abbau von Ethanol stellt sich wie folgt dar: In Hepatozyten sowie im Magen lokalisiert, regelt die Alkoholdehydrogenase enzymatisch die Oxidation von Ethanol über Azetat zu Wasser und Kohlendioxid. Zwischen einer und drei Stunden beträgt das Signifikanzniveau $p=0,05$ (59). Werden größere Mengen Ethanol verstoffwechselt, kommt es zu keiner Aktivitätsänderung der Alkoholdehydrogenase. Es bleibt bei einem linearen Abbau des Ethanols unabhängig seiner Konzentration.

Die Induzierbarkeit eines weiteren Ethanol-abbauenden Systems - des MEOS – kommt vor allem beim Abbau größerer Mengen Alkohol sowie dem regelmäßigem Konsum eine Bedeutung zu. Daher kann in unseren Tests eine Aussage zur indirekten Evaluierung der Alkoholdehydrogenasekapazität bei gesunden Probanden gemacht werden.

Bei der Verstoffwechselung von Ethanol zu Azetaldehyd werden zusätzlich Radikale frei, die zur Verschiebung des Redoxpotentials in der Zelle und somit zu oxidativem Stress führen. Dieser führt, wie schon in Kapitel 1.1 auf Seite 1 angedeutet, zu zahlreichen intrazellulären Veränderungen in der Leber mit Auswirkungen auf den Leberstoffwechsel sowie Veränderungen im gesamten menschlichen Metabolismus.

4.3.2 Einfluss von Infektionen auf den Ethanolmetabolismus

Im Jahr 2004 wurde von Suzuki et al. festgestellt, dass sich der Abbau von Ethanol in niedriger Dosierung verringert, wenn die Probanden eine *Helicobacter Pylori*-Infektion aufwiesen. Dieser mögliche Störfaktor wurde bei unseren Probanden außer Acht gelassen (69), könnte möglicherweise aber einen Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse gehabt haben.

4.3.3 Erfassung von Normalwerten

Die geringe Steigerung der Ethanol-Dosis durch Rotwein sowie die Dauer der Rotweinzufuhr hatte in der vorliegenden Arbeit auf den Ethanolabbau der Probanden keinen Einfluss, was sich auch mit den Ergebnissen der Studie von Salaspuro bestätigen lässt (70).

Nichtsdestotrotz konnte die Ermittlung von Normalwerten erfolgreich erreicht werden. Die Tatsache, dass keine signifikanten Differenzen ermittelt werden konnten, lässt vielmehr eine gute Aussage über die Normalwerte zu.

4.4 [1-¹³C]Galaktose als Tracersubstanz bei Atemtests und der Einfluss von Rotwein

4.4.1 Diskussion der Ergebnisse ohne und unter dem Einfluss von Rotwein vor dem Hintergrund des Metabolisierungsweges und Dosisoptimierung

Betrachtet man die Ergebnisse unserer Tests, in denen die [1-¹³C]Galaktoseverstoffwechselung unter dem Einfluss von Alkohol mit der Kontrolluntersuchung verglichen wurde, so sind keine signifikanten Unterschiede gemessen worden. Zwischen den Kontrollen ohne Alkoholkonsum und der Testreihe mit einer definierten Menge an Alkohol besteht eine Differenz in der k_{pExh} von 2,6%. Unter dem Einfluss von Alkohol kann eine Tendenz in Richtung eines verminderten Abbaus von [1-¹³C]Galaktose beobachtet werden. Grundsätzlich gilt, dass die UDP-Galaktose mit Hilfe der UDP-Galaktose-4-Epimerase zu UDP-Glukose umgeformt wird. Als Co-Enzym wird hierzu NAD benötigt, wobei NADH₂ als Inhibitor fungiert.

Während der Oxidation von Ethanol werden große Mengen an NADH₂ frei. Hierbei wird die Kapazität der Leber, Galaktose zu oxidieren bzw. abzubauen, verringert. Diese Ergebnisse konnten sowohl Segal und Blair als auch

Salaspuro et al. 1968 und 1973 bei Versuchen an Ratten feststellen (58, 71, 72).

Schon Isselbacher zeigte 1961, dass Alkoholkonsum über die Änderungen respektive die Erniedrigung von Diphosphopyridin-Nucleotiden (DPNH) einen inhibierenden Einfluss auf den Galaktosestoffwechsel hat (73).

Weiterhin spielt es eine wesentliche Rolle, ob die Probanden gesund sind oder durch Alkohol bedingt bereits eine Leberverfettung aufweisen oder ob sie eine inadäquate Nahrungsaufnahme haben. Hier ist der inhibierende Effekt von Ethanol auf die Galaktoseelimination signifikant geringer (70). Diese Einflussgrößen konnten in der vorliegenden Studie weitgehend durch eine gezielte Anamnese nach Lebererkrankungen und einem standardisierten Abendbrot während der Versuchstage minimiert werden.

Williams konnte 1987 nachweisen, dass die gleichzeitige Einnahme von Glukose zu einer Abnahme des Abbaus von Galaktose führte (74). So war nach dem Genuss von 0,5 g Glukose und 0,5 g Galaktose/kg KG die „**Area Under the Curve**“ der Serumgalaktose um 84% reduziert ($p < 0,01$). Aufgrund eines standardisierten Abendbrotes während der Testtage waren bei allen Probanden der vorliegenden Studie die Messungen in gleicher Weise beeinflusst.

Weiterhin wurden während der Dauer der Tests bzw. nach Beendigung der Testreihen keine Exhalationsplateauwerte erreicht. Der 8h-Wert lässt dennoch einen Vergleich zwischen den „Nüchternwerten“ und den gemessenen Werten nach dem Rotweingenuss zu.

Die bei den Testreihen niedrig gewählte Alkoholdosis von 3,48 ml Rotwein/kg Körpergewicht pro Tag kann möglicherweise Ursache der nicht signifikanten Ergebnisse sein. Bei gesunden erwachsenen Probanden wird so aller Wahrscheinlichkeit nach keine Schädigung der Leber hervorgerufen. Die Enzyme (Galaktokinase, Galaktose-1-P-Uridyl-Transferase, Uridindiphosphat-Galaktose (UDP-Gal)-Pyrophosphorylase, UDP-Galaktose-4-Epimerase), welche für den Abbau von Galaktose benötigt werden, werden aufgrund der gering gewählten Tracerdosis an $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose nicht gesättigt.

Saadeh et al. optimierten 2003 in einem Versuch die Dosierung von Galaktose zum Durchführen des Galaktose-Atemtests bei Leberzirrhose-Patienten. Die Verabreichung von 25 g/m² unmarkierter und 100 mg ¹³C-markierter Galaktose erbrachte bei Messung der ¹³CO₂-Exhalation nach zwei Stunden die besten Ergebnisse in der Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung zwischen normalen Probanden und solchen, die an einer Leberzirrhose litten. Auch war die Evaluation der unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien möglich (75).

In unseren Tests wurde die Menge an ¹³C-Galaktose mit 2 mg/kg Körpergewicht ähnlich hoch gewählt. Da zusätzlich keine unmarkierte Galaktose verabreicht wurde, verabreichten wir in unseren Tests zwischen 106 - 168 mg [1-¹³C]Galaktose. Im Vergleich zu Saadeh et al. sind das jedoch nur 0,4 – 0,7% der insgesamt an unmarkierter und ¹³C-markierter verabreichten Galaktose.

Im Jahr 2006 konnten Holtmeier et al. in ihren Versuchen zeigen, dass die kpExh bei dem durchgeführten [1-¹³C]Galaktose-Atemtest in der Kontrollgruppe innerhalb von 120 Minuten und bei Patienten mit primärer biliärer Zirrhose nach 180 Minuten erreicht wurde (66). In unseren Atemtests prägten sich die Maximalwerte der ¹³CO₂-Exhalation erst nach fünf Stunden aus. Der Galaktoseabbau unterliegt dem cytosolischen Weg unabhängig vom P-450-System, jedoch ist der Metabolismus von Galaktose vom Blutfluss durch die Leber abhängig. Eine entsprechend hohe Dosis von Galaktose kann zu einer vollständigen Enzymauslastung führen und damit objektive Aussagen über die erreichten Maximalwerte in der ¹³C-Häufigkeit zulassen (66). Dieses ist in unseren Untersuchungen nicht erreicht worden. Es wurde eine weitaus geringere Menge an [1-¹³C]Galaktose verabreicht. Im Vergleich haben Holtmeier et al. eine Menge von 495 mg/kg Körpergewicht unmarkierter und 5 mg/kg Körpergewicht markierter ¹³C-Galaktose in ihren Versuchen verwendet. Die Versuche von Holtmeier et al. konnten zeigen, dass die histologischen Veränderungen mit dem Atemtest korrelierten. Weiterhin stand die eingeschränkte Leberfunktion in direkter Relation zum Ergebnis des Galaktose-Atemtests.

Die nachstehende Tabelle zeigt nochmals vereinfacht die wichtigsten Daten aus drei Studien zur Messung der Oxidation von [1-¹³C]Galaktose ohne und unter dem Einfluss von Ethanol mit einer ähnlichen Versuchsdurchführung.

Studie	verabreichte Menge an [1- ¹³ C]Galaktose	verabreichte Alkoholmenge	DOB Peak Durchschnitt [%]	Zeit bis Peak [min]	kpExh [%]
Segal und Blair (58)	0,05 mg (¹⁴ C-Galaktose)	---	5,5-8,0	120-180	30,4 (300 min)
		10 ml/20 ml absolut			28,3 (10 ml) 24,8 (20 ml)
Holtmeier et al. (66)	5 mg/kg KG	---		90-120	3,1±1,3%/h
vorliegende Arbeit	2 mg/kg KG	---	5,39	300	25,1 (480 min)
		0,32 g/kg KG	4,81	300	22,5 (480 min)

Tabelle 5: Vergleich dreier Studien ohne und unter Alkoholeinfluss nach Gabe von [1-¹³C]Galaktose

In einem ähnlichen Versuch konnten Shreeve et al. bereits 1976 beweisen, dass bei der Anwendung von [1-¹³C] und [1-¹⁴C]Galaktose-Atemtests zwischen Kontrollgruppen und Leberzirrhotikern ein signifikanter Unterschied besteht. So konnte der Messwert mit der größten ¹³CO₂-Konzentration bei Patienten mit Leberzirrhose nach 150-180 Minuten festgestellt werden, bei der Kontrollgruppe war der Wert nach 90-120 Minuten erreicht. Weiterhin war im Durchschnitt die Abatmung von ¹³C-markiertem Kohlendioxid in den ersten 90 Minuten bei

Leberzirrhotikern um ein Drittel bis zur Hälfte geringer als bei gesunden Kontrollprobanden (76). Vergleichbare Ergebnisse zeigte bereits die Studie von Shreeve et al. im Jahr 1974 (77).

Bei Patienten mit Hyperglykämie ist der Galaktose-Atemtest nicht anzuwenden, da es aufgrund der Interaktion der Hyperglykämie mit dem oxidativen Metabolismus von Galaktose zu falschen Ergebnissen kommt (78).

4.5 Leberfunktionstests mittels $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests ([1- ^{13}C]Galaktose-, [$^{13}\text{C}_2$]Aminoyrin- und [$^{13}\text{C}_3$]Coffein-Atemtest) sowie die Galaktoseeleminationskapazität als Belastungstest im Vergleich

Untersucht man die Leberfunktion von Patienten, so werden vor allem in den Forschungszentren oftmals nicht invasive $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests herangezogen. Andererseits lässt sich mittels Belastungstests eine Aussage über den tatsächlichen Verbrauch einer Substanz durch die Metabolisierung in der Leber in Abhängigkeit von der Zeit und somit indirekt eine Aussage zur Leberfunktion machen.

Betrachtet man den [1- ^{13}C]Galaktose- $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest und die Galaktoseeleminationskapazität als Leberfunktionstests im Vergleich, so zeigt sich bei Rousseau und Mion 1998 Folgendes: Während letzterer bei dem raschen Metabolismus von Galaktose schwer Aussagen über den wirklichen, aktuellen Galaktoseeleminationswert machen kann, ist der [1- ^{13}C]Galaktose-Atemtest, bei dem es nur um Sammlung der Atemluft und nicht um Blutproben geht, für den aktuellen Gesundheitsstand bei Patienten mit chronischer Hepatitis C deutlich aussagekräftiger. Es konnte von Rousseau und Mion bestätigt werden, dass es zu einem signifikanten Abfall der Werte des $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests bei steigendem Fibrosierungsgrad der Leber kam. Standard-

Leberfunktionstests konnten weder eine signifikante Korrelation zum pathologischen Fibrosierungsgrad noch zum $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest zeigen (48, 60).

1980 zeigten auch Grimm et al., dass der $[1\text{-}^{13}\text{C}]\text{Galaktose-}^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest linear mit der Galaktoseeleminationskapazität korreliert (79).

Bei Patienten mit alkoholbedingter Zirrhose zeigten sowohl die Galaktoseeleminationskapazität und als auch der $[^{13}\text{C}_2]\text{Aminopyrin-}^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest – als quantitativer Leberfunktionstest (80) - signifikante Unterschiede bezüglich der Ergebnisse unter Alkoholkonsum und Alkoholabstinenz. Der untersuchte Zeitraum betrug elf bis zwölf Monate (81).

Bei verminderter Aktivität der mikrosomalen Monooxygenasen bei Lebererkrankungen wird der $[^{13}\text{C}_2]\text{Aminopyrin-}^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest daher zur Diagnostik, Therapiekontrolle und Untersuchung der hepatischen mikrosomalen Biotransformation genutzt. Weiterhin ist der Test zur Verlaufsbeobachtung der Leberzirrhose und chronischen Hepatitis im Einsatz (39, 81, 82).

Fünfzehn Jahre früher, 1982, stellte Lindskov keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Leberzirrhose und Patienten mit Steatose in der Galaktoseeleminationskapazität verglichen mit den klinischen Zeichen der Lebererkrankung fest. Ursächlich war die große Streuung der Daten in jeder Gruppe bei einer großen biologischen Variabilität bei Gesunden und Kranken sowie aufgrund methodischer Fehler in der Durchführung (11).

Auch in unseren Tests lag bei den Probanden möglicherweise eine große biologische Variabilität vor, so dass analog zur Lindskov dieses dazu führte, dass mehrheitlich keine signifikanten Differenzen gemessen wurden.

Der $[^{13}\text{C}_3]\text{Coffein-}^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest zur Feststellung der Beeinflussung der Cytochrom-P450-Aktivität durch Störung der mikrosomalen Biotransformation in der Leber, wie in der Arbeit von Park et al. beschrieben, zeigt ebenfalls signifikante Ergebnisse bezüglich des Child-Pugh-Scores. Der $[^{13}\text{C}_3]\text{Coffein-}^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest korrelierte mit der hepatischen Dysfunktion und stellt einen gültigen Marker für die Plasmacoffeinclearance dar (83).

Bei der Durchführung von Tests zur Messung der quantitativen Leberfunktion wurde nach intravenöser Verabreichung von ^{13}C -markierter Fruktose und Galaktose bei hepatektomierten Ratten folgender Unterschied festgestellt: Eine Hepatopathie im Sinne einer hepatektomierten Ratte konnte unter der Gabe von Galaktose im Gegensatz zu Fruktose evaluiert und quantifiziert werden (84).

Tygstrup et al. fanden ebenfalls heraus, dass bei Patienten mit Lebererkrankungen die Galaktoseausscheidung reduziert war. Bei Patienten, bei denen der Test vor und nach dem Genuss von Alkohol durchgeführt wurde, kam es zu einem Abfall der Galaktoseausscheidung von 90% auf 39% (85).

4.6 Der Einfluss von Medikamenten, Alkohol und sonstigen äußeren Umständen auf die Wirkung von oralen Kontrazeptiva bei Frauen

In der Literatur wurde bereits mehrfach der Einfluss von Medikamenten auf die Wirkung von oralen Kontrazeptiva beschrieben. Back und Orme berichteten 1994 von insgesamt 43 Fällen zwischen 1973 und 1984, bei denen Frauen unter der Einnahme von Phenytoin (25 Fälle) und Phenobarbital (20 Fälle) trotz Verhütung mit oralen Kontrazeptiva schwanger geworden sind. Zu beachten ist hierbei, dass es keine Daten über ungewollte Schwangerschaften gibt, bei denen die Frauen keine andere Medikation einnahmen oder Medikamente nahmen, die nicht mit oralen Kontrazeptiva interagierten (86).

Weiterhin ist hinreichend bekannt, dass Erbrechen bzw. Diarrhoe zu einer herabgesetzten Wirkung von oralen Kontrazeptiva führen, da die enterale Aufnahme der Hormone unterbrochen wird.

Ob auch das Rauchen einen Einfluss auf die Wirkung von oralen Kontrazeptiva hat, ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Bei Veränderung des Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasesystems könnte man von einer veränderten Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva ausgehen.

Im Jahr 2001 stellten Sarkola et al. fest, dass der Genuss von Alkohol einen akuten Effekt auf die Plasma- und Urinkonzentration von Androgenen hat. Durch Alkoholgenuss kommt es in der Leber zu einem Anstieg von Testosteron, einem Rückgang von Androstendionen und einer vermehrten Umwandlung von Testosteron zu Androstendionen.

Die untersuchten Gruppen zeigten einen Unterschied hinsichtlich der akuten Effekte. So waren in der Gruppe, die orale Kontrazeptiva einnahm, größere akute Effekte auf die Plasma- und Urinkonzentration zu verzeichnen (87).

In unseren Untersuchungen konnte sich kein Einfluss eines oralen Kontrazeptivums auf die durchgeführten Atemtests finden lassen. Die Differenzen waren nicht signifikant.

4.7 Der Einfluss des Gebrauchs von oralen Kontrazeptiva auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel

Im Jahr 1985 stellten Deslypere et al. einen Vergleich zwischen Frauen an, denen während eines Zeitraumes von fünf bis zwölf Jahren Progesteron als Einzeltherapie verabreicht wurde und Frauen, die ein östrogen-dominierendes orales Kontrazeptivum einnahmen. Während es in der ersten Gruppe zu einem signifikanten Abfall von Triglyzeriden, **H**igh **D**ensity **L**ipoprotein-Cholesterin und Apolipoprotein A1 (größte Proteinkomponente von HDL-Partikeln) kam, wurden in der zweiten Gruppe Anstiege verzeichnet. Zur kurzzeitigen Einnahme oraler Kontrazeptiva (Monate) konnte im Vergleich zur Langzeiteinnahme oraler

Kontrazeptiva kein Unterschied bezüglich des Lipidstoffwechsels aufgezeigt werden (88).

Ballejo et al. berichteten 1980 über einen signifikanten Einfluss von Sexualhormonen auf die Insulinbindung in Zielzellen (22). Im Jahr 1991 berichtete Fahmy von einem signifikanten Anstieg der Nüchtern glukose sowie einem signifikanten Anstieg der Glukose-Werte zwei Stunden nach Einnahme einer definierten Menge Glukose. Die Änderungen ließen sich nach dreimonatiger Einnahme von Depomedroxyprogesteron (DMPA) und mit einem maximalen Anstieg nach 12-monatiger Einnahme feststellen. Ebenso kam es zu einem Anstieg des Seruminsulins (23).

Somit kann bei längerfristiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva eine gestörte bzw. veränderte Verwertung von Kohlenhydraten vermutet werden.

In den in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Tests konnte gezeigt werden, dass die Probanden, welche ein orales Kontrazeptivum einnahmen, eine niedrigere Baseline-Exhalation von $^{13}\text{CO}_2$ aufwiesen und diese auch nach dem Rotweinkonsum prozentual geringer anstieg als bei den Probanden, die keine oralen Kontrazeptiva einnahmen. Signifikante Ergebnisse konnten jedoch nicht gemessen werden. Nun ist zu beachten, dass die Tests mit unterschiedlichen Probandinnen durchgeführt wurden und kein direkter Vergleich bei denselben Probandinnen mit und ohne Einnahme eines oralen Kontrazeptivums stattgefunden hat. Fraglich bleibt auch eine gestörte Verwertung von Kohlenhydraten, wobei die Tendenz in beiden Gruppen ähnlich war.

Zusätzlich ist die Probandengruppe mit zwölf Frauen, wobei die Hälfte mit oralen Kontrazeptiva verhütete, verhältnismäßig klein, um hinreichende und signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Die bereits zu Beginn der Tests niedrigere Baseline-Exhalation von $^{13}\text{CO}_2$ kann in unseren Versuchen aufgrund der geringen Probandenzahl von sechs Probanden nur als Zufall gewertet werden.

Bezüglich der in der Studie von Sarkola 2001 erwähnten Änderungen der Serum- und Urinkonzentrationen an Steroiden wurden in unserer Studie keine Untersuchungen durchgeführt.

Weiterhin zeigte sich in den Testreihen im Vergleich zu den Probanden, die keine oralen Kontrazeptiva einnahmen, eine verminderte k_{pExh} nach der ^{13}C -Ethanol-Gabe sowohl unter dem Einfluss von Rotwein als auch ohne.

Schon Hobbes stellte 1985 fest, dass es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Plasmaethanolkonzentration im Vergleich von unterschiedlichen Dosen und bei gleichzeitiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva gibt (89). Dieses wurde von uns nicht gemessen, jedoch zeigten unsere Ergebnisse, dass es unter dem Einfluss von Rotwein zu einem deutlichen Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit kam. Dies stellt aufgrund der nicht signifikanten Ergebnisse und in Anbetracht der geringen Probandenzahl trotz allem ein nicht repräsentatives Ergebnis dar.

4.8 Rotwein – Fluch oder Segen?

„Dosis sola venenum facit“ sprach schon Paracelsus. So verhält es sich auch mit dem Genuss von Alkohol, wobei wir uns im Folgenden auf den Genuss von Rotwein beschränken. In der Literatur liegen vor allem für Rotwein Studien vor. Bekannt ist, dass es durch einen übermäßigen andauernden Konsum von Alkohol, mehr als 40 g bei Frauen und mehr als 70 g bei Männern pro Tag, in der Leber zum zirrhotischen Umbau kommt.

Histologisch betrachtet führt Alkoholkonsum zu einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch vor allem läppchenzentral mit einhergehender Hypoxie. Es kommt zu einer verminderten Oxygenierung von Fettsäuren und zur Entwicklung einer Fettleber.

Kommt es zu irreversiblen Schäden, wird von einer Leberzirrhose gesprochen.

Studien von Svegliati-Baroni et al., Ruf und Fuhrman et al. konnten aufzeigen, dass phenolische Verbindungen, die vor allem in Rotwein enthalten sind, durch antifibrotische Eigenschaften einer Zirrhose entgegen wirken. Die verringerte Plaquebildung wird durch eine Reduktion der Oxidation des low-density-lipoprotein (LDL) erreicht (2-4). Renaud et al. konnten 2004 in einer prospektiven Kohortenstudie nachweisen, dass moderater Konsum von Rotwein (< 60 g pro Tag) die Wahrscheinlichkeit eines Hypertonus und somit die Mortalität von arteriosklerotischen Erkrankungen nachweislich senkt (5). Dorn bestätigte in einer klinischen Studie an Frauen zwischen 1996-2001 den positiven Einfluss von Alkohol. So wurde ein signifikant geringeres Myokardinfarktrisiko bei moderatem Alkoholkonsum aufgezeigt (6).

4.9 Weitere Arbeiten zur Untersuchung der Leberfunktion

Neben den in dieser Arbeit verwendeten Tracern ^{13}C -Ethanol und $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose sind im Forschungslabor der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik noch weitere Dissertationen zum Einfluss von Rotwein auf die Leberfunktion mit folgenden Tracern geplant bzw. abgeschlossen:

- $[1-^{13}\text{C}]$ Phenylalanin
- $[^{13}\text{C}_3]$ Coffein
- $[^{13}\text{C}\text{-Methyl}]$ Methionin
- ^{13}C -Methacetin

Der $[^{13}\text{C}\text{-Methyl}]$ Methionin-Atemtest gibt Auskunft über die oxidative Kapazität der Mitochondrien in der Leber.

In der kürzlich erschienenen Dissertationsschrift von Frau Dr. Forberger zeigten die Ergebnisse des $[^{13}\text{C}\text{-Methyl}]$ Methionin-Atemtests nur eine signifikante Verzögerung bis zum Erreichen des DOB-Peaks, was durch die beim Ethanolabbau entstehenden freien Radikale hervorgerufen zu sein scheint (56).

Für den ^{13}C -Methacetin-Atemtest zur Beurteilung der mikrosomalen Leberfunktion gibt es keine signifikanten Differenzen. Dies lässt vermuten, dass es weder zu einer Induktion noch zu einer Hemmung des ^{13}C -Methacetin-abbauenden Cytochroms unter gleichzeitigem Rotweineinfluss kam. Als Grund nimmt man an, dass sowohl der Tracer als auch Alkohol durch unterschiedliche Cytochrom-Untergruppen verstoffwechselt werden.

Auch der Einfluss der Nahrungsaufnahme scheint eine entscheidende Rolle zu spielen.

In der Literatur findet sich ein ganz ähnlich durchgeführter Atemtest von Armuzzi et al. mittels ^{13}C -Methionin (64). Ähnlich wie bei Armuzzi et al. wurde den Probanden in der Arbeit von Forberger eine bestimmte Menge des ^{13}C -markierten Methionin verabreicht, um die hepatische mitochondriale Funktion vor und nach Ethanol-induziertem oxidativen Stress zu messen. Die Versuchsdurchführung war auf drei Stunden begrenzt. Der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest nach Ethanoleinnahme, die Menge betrug 0,3 g/kg Körpergewicht, wurde nach 30 Minuten durchgeführt. Die Ergebnisse waren erstaunlich. Nach Ethanoleinnahme gab es einen verspäteten und signifikant geringeren Maximalwert der kpExh (7,81% versus 2,13%) innerhalb von drei Stunden. ^{13}C -Methionin scheint somit bei Gesunden ein Marker der oxidativen Kapazität der Lebermitochondrien zu sein (64).

4.10 Ausblick und weiterführende Arbeiten

Die Möglichkeit der inhibierenden Funktion durch Alkohol auf die UDP-Galaktose-4-Epimerase könnte vermutlich durch Glukose-Einnahme reduziert werden und somit die Galaktose-Verarbeitung steigern (74). Um diese Aussage zu bestätigen oder zu widerlegen, könnten hinsichtlich dieser Fragestellung weitere Testreihen durchgeführt werden.

In Nachfolgearbeiten sollte die Dauer der Atemgassammlung bei [1-¹³C]Galaktose entsprechend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit verändert werden. Die Zeitspanne der ¹³CO₂-Exhalationsmessungen sollte ausreichend lang gewählt werden, damit die ¹³CO₂-Häufigkeit am Ende des Tests dem Ausgangswert möglichst nahe kommt. Hier lässt sich an eine ähnliche Durchführung wie in unseren Tests denken, jedoch sollte der zeitliche Rahmen erweitert werden. Messungen über die ersten 6 Stunden, nach 9, 12, 15 und 18 Stunden wären denkbar und müssten dann je nach Ergebnissen noch weiter optimiert werden.

Des Weiteren könnte wie bereits diskutiert, eine größere Menge der verwendeten Galaktose, vorwiegend durch den Einsatz von nicht markierter Galaktose, evaluiert werden, um möglicherweise signifikante Ergebnisse, wie in der Arbeit von Saadeh et al. 2003 veröffentlicht, zu erreichen (75).

Die Probanden könnten größere Mengen an Rotwein konsumieren, um eine vorübergehende Verschlechterung von Leberwerten zu erzielen und dahingehend eine objektivierbare Aussage der ¹³CO₂-Atemtests zu erreichen. Diese Möglichkeit lässt sich in Anbetracht der derzeitigen Rechtslage jedoch nur schwerlich ethisch begründen, denn grundsätzlich darf keiner Personen vorsätzlich Schaden zugefügt werden.

Alternativ könnten Probanden bzw. Patienten für die Untersuchungen ausgewählt werden, die bereits eine Leberschädigung aufweisen. Eine sinnvolle und zumindest zum Teil überwachte Probandengruppe könnte durch Patienten, welche in der Alkohol- und Sucht-Abteilung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Rostock hospitalisiert sind, gestellt werden. Zur Objektivierung des Ausmaßes der Leberschädigung sind bei diesen Probanden aus Gründen der erfolgten Hospitalisation bereits Ausgangswerte von laborchemischen und klinischen Untersuchungen (Sonographie der Leber, Computertomographie) mit Einverständnis der

Probanden vorhanden und stellen keine zusätzliche Körperverletzung dar (nach §§ 223 StGB).

Als Grundlage von Vergleichswerten könnten die in dieser Arbeit erarbeiteten Ergebnisse herangezogen werden.

Letztendlich sind viele Fragen unbeantwortet und es wird noch viel Forschungsarbeit nötig sein, um den $[1\text{-}^{13}\text{C}]$ Galaktose- bzw. ^{13}C -Ethanol-Atemtest in der medizinischen Diagnostik und in der Verlaufskontrolle von Lebererkrankungen in der Routine des klinischen Alltags einzusetzen.

5 Zusammenfassung

Der Einfluss von Alkohol auf den Stoffwechsel und die Funktion der Leber bietet durch seine bekannte schädigende Wirkung ein breites Forschungs- und Diskussionsgebiet. Zur Messung der oxidativen Verstoffwechselung von ^{13}C -Ethanol über die Alkohol- und Aldehyddehydrogenase und den cytosolischen Abbau von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose wurden in dieser Arbeit unter einem moderaten Rotweinkonsum von 3,48 ml/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von fünf bzw. zehn Tagen Untersuchungen durchgeführt.

Die Leberfunktion kann mittels $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastests - als einfache, nicht invasive, schnelle und beliebig oft wiederholbare Untersuchung – gemessen werden.

Die 17 Probanden waren bezüglich ihres Alkoholkonsums, der Einnahme von Medikamenten und zu Leber- sowie Verdauungsstörungen befragt worden. Von den weiblichen zwölf Probanden nahm die Hälfte ein orales Kontrazeptivum ein. Die $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgastests wurden in der häuslichen Umgebung unter Einhaltung eines standardisierten Abendbrotes durchgeführt.

Bei der oxidativen Verstoffwechselung von ^{13}C -Ethanol zeigen sich unter dem Einfluss von Alkohol in der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation (kpExh) keine signifikanten Unterschiede.

Die cytosolische Verstoffwechselung von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose unter dem Einfluss von Alkohol zeigt ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse der kpExh. Eine Tendenz kann in Richtung des verminderten Abbaus von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose unter dem Einfluss von Alkohol beobachtet werden.

Grundsätzlich gilt, dass die UDP-Galaktose mit Hilfe der UDP-Galaktose-4-Epimerase zu UDP-Glukose umgeformt wird. Als Co-Enzym wird hierzu NAD benötigt, wobei NADH_2 als Inhibitor fungiert. Während der Oxidation von Ethanol, wie in unseren Untersuchungen, werden große Mengen an NADH_2

frei. Hierbei wird die Kapazität der Leber, Galaktose zu oxidieren bzw. abzubauen, verringert.

Die kurze Zeitspanne der $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationsmessungen und das Nichterreichen der Ausgangswerte, die relativ gering gewählten Rotweinemengen, die Menge der verabreichten $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose und die damit fehlende Sättigung der Enzyme des Galaktoseabbaus sowie die ausgewählten gesunden Probanden können möglicherweise für die nicht signifikanten Ergebnisse verantwortlich sein.

Nach Einnahme von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose ist unter dem Einfluss von 3,48 ml Ethanol/kg Körpergewicht die kpExh der männlichen Probanden nicht signifikant. Bei der Darstellung des Maximums der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit [DOB] ist ein signifikanter Unterschied gegeben ($p < 0,01$). Aufgrund von niedrigen Probandenzahlen ist dieses Ergebnis nur als Zufall zu werten. Insgesamt zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Die unterschiedliche Zeitspanne des Alkoholkonsums (fünf bzw. zehn Tage) und die relativ geringe Menge des konsumierten Alkohols durch gesunde Probanden sind wahrscheinlich ebenfalls für die geringe Differenz der Ergebnisse verantwortlich.

Bei allen durchgeführten Untersuchungen können die Messergebnisse der Metabolisierung von ^{13}C -Ethanol und $[1-^{13}\text{C}]$ -Galaktose nach acht Stunden als Normalwerte für spätere Messungen herangezogen werden.

Bei Frauen mit und ohne Einnahme von oralen Kontrazeptiva wurde bei der kpExh nach ^{13}C -Ethanol-Gabe kein signifikanter Unterschied beobachtet. Bezüglich der unterschiedlichen Frauengruppen kann unter dem Einfluss von Alkohol ebenfalls kein signifikanter Unterschied gemessen werden. So zeigt die Einnahme eines Kontrazeptivums in unserer Arbeit ebenfalls keinen Einfluss auf die Metabolisierung von ^{13}C -Ethanol und $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose.

Letztendlich sind viele Fragen unbeantwortet. Bereits jetzt werden im Forschungslabor der Universitäts- Kinder- und Jugendklinik Rostock weitere Arbeiten zu Eruiierung des Leberstoffwechsels und der -funktion durchgeführt.

Es bleibt abzuwarten, ob sich daraus neue Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses von Rotwein auf den Leberstoffwechsel ergeben.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Lieber CS: The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev* 2004;36:511-29
- 2 Svegliati-Baroni G, Jezequel AM, Orlandi F: Wine: risk factors for liver disease and antifibrotic compounds. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:143-5
- 3 Ruf JC: Overview of epidemiological on wine, health and mortality. *Drugs Exp Clin Res* 2003;29:173-9
- 4 Fuhrman B, Lavy A, Aviram M: Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1996;63:403-4
- 5 Renaud SC, Guéguen R, Conard P, Lanzmann-Petithory D, Orgogozo JM, Henry O: Moderate wine drinkers have lower hypertension-related mortality: a prospective cohort study in French men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:621-5
- 6 Dorn JM, Hovey K, Williams BA, Freudenheim JL, Russell M, Nochajski TH, Trevisan M: Alcohol drinking pattern and non-fatal myocardial infarction in women. *Addiction* 2007;102:730-9
- 7 Rousseau M, Mion F: ^{13}C -galactose breath test. International congress. Clinical application of breath tests in gastroenterology and hepatology 1998;43-6

- 8 Tygstrup N: The galactose elimination capacity in control subjects and in patients with cirrhosis of the liver. *Acta Med Scand* 1964;175:281-9
- 9 Tygstrup N: Determination of the hepatic elimination capacity (Lm) of galactose by single injection. *Scand J Clin Lab Invest* 1966;18[Suppl 92]:118-25
- 10 Ranek L, Buch Andreasen P, Tygstrup N: Galactose elimination capacity as a prognostic index in patients with fulminant liver failure. *Gut* 1976;17:959-64
- 11 Lindskov J: The quantitative liver function as measured by the galactose elimination capacity. *Acta Med Scand* 1982;212:295-308
- 12 Aebli N, Reichen J: Prognostische Wertigkeit der seriellen Bestimmung der Galaktose-Eliminationskapazität bei chronisch-aktiver Hepatitis. *Schweiz Med Wschr* 1991;121:970-6
- 13 Salerno F, Borroni G, Moser P, Sangiovanni A, Almasio P, Budillon G, Capuano G, Muraca M, Marchesini G, Bernadi M, Marengo G, Molino G, Rossaro L, Solinas A, Ascione A: Prognostic value of the galactose test in predicting survival of patients with cirrhosis evaluated for liver transplantation. A prospective multicenter Italian study. AISF group for the study of liver transplantation. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. *J Hepatol* 1996;25:474-80
- 14 Rommel K, Grimm K: Orale Galaktosetoleranztest: Diagnostische Kriterien und biologische Streuung bei Lebergesunden und Leberkranken. *Med Klin* 1966;61:1735-8

- 15 Tang HS, Hu OYP: Assessment of liver function using a novel galactose single-point method. *Digestion* 1992;52:222-31
- 16 Van Vlierberghe H, Van Durme F, Verdievel H, Dhont M, De Vos M, Elewaut A: Influence of low-dose oral contraceptives, alcohol, and grapefruit on ¹³C-aminopyrine breath test. *Dig Dis Sci* 2001;46:133-9
- 17 Opekun AR, Klein PD, Graham DY: ¹³C aminopyrine breath test detects altered liver metabolism caused by low-dose oral contraceptives. *Dig Dis Sci* 1995;40:2417-22
- 18 Walter-Sack I, Klotz U: Influence of diet and nutritional status on drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1996;3:47-64
- 19 Amatayakul, K, Sivassomboon B, Singkamani R: Effects of medroxyprogesterone acetate on serum lipids, protein, glucose tolerance and liver function in Thai women. *Contraception* 1980;21:283-97
- 20 Anonymus: Comparative study of the effects of two once-a-month injectable steroidal contraceptives (Mesigyna® and Cyclofem®) on glucose metabolism and liver function. *Contraception* 1998;57:71-81
- 21 Amatayakul K, Suriyanon V: The effects of long-acting injectable contraceptives on carbohydrate metabolism. *Int J Gynaecol Obstet* 1985;24:361-8
- 22 Ballejo G, Saleem TH, Khan-Dawood FS, Tsibris JCM, Spellacy WN: The effect of sex steroids on insulin binding by target tissues in the rat. *Contraception* 1980;28:413-22

- 23 Fahmy K, Abdel-Razik M, Shaaraway M, Al-Kholy G, Saad S, Wagdi A, Al-Azzony M: Effects of long-acting progestagen-only injectable contraceptives on carbohydrate metabolism and its hormonal profile. *Contraception* 1991;44: 419-30
- 24 Young AK, Yang MG: Oral contraceptive steroids: effects on oral tolerance tests of glucose, galactose, fructose and ribose. *Nutr Rep Int* 1971;4:341-50
- 25 Thiery M, Vermeulen A, Baele G, Deslypere JP: Effects of a very low-estrogen oral contraceptive on clotting factors, carbohydrate metabolism and plasma lipids and lipoproteins. *Med Sci Res* 1987;15:1231-2
- 26 Tankeyoon M, Dusitsin N, Poshyachinda V, Larsson-Cohn U: A study of glucose tolerance, serum transaminase and lipids in women depot-medroxyprogesterone acetate and a combination-type oral contraceptive. *Contraception* 1976;14:199-214
- 27 Hofmann AF, Lauterburg BE: Breath test with isotopes of carbon: progress and potential. *J Lab Clin Med* 1977;90:405-11
- 28 Amarri S, Weaver LT: ¹³C-breath tests to measure fat and carbohydrate digestion in clinical practice. *Clin Nutr* 1995;14:149-54
- 29 Braden B, Lembcke B, Caspary WF: Stabile Isotope in Diagnostik und Forschung. Neue Möglichkeiten der nicht-invasiven Gastroenterologie und Stoffwechselforschung. *Dtsch Med Wschr* 1991;116:1721-7
- 30 Jones PJH, Leatherdale ST: Stable isotopes in clinical research: safety reaffirmed. *Clin Sci* 1991;80:277-80

-
- 31 Klein PD, Klein RE: Application of stable isotopes to pediatric nutrition and gastroenterology: measurement of nutrient absorption and digestion using ^{13}C . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:9-19
 - 32 Paust H, Keles T, Park W, Knoblach G: Fatty acid metabolism in infants. In: Chapman TE, Berger R, Reijngoud DJ, Okken A, (eds.) *Stable isotopes in paediatric nutritional and metabolic research*. Andover, Hampshire: Intercept Ltd., 1990;1-22
 - 33 Gregg CT: Some application of stable isotopes in clinical pharmacology. *Eur J Pharmacol* 1974;7:315-9
 - 34 Gregg CT, Hutson JY, Prine JR, Ott DG, Furchner JE: Substantial replacement of mammalian body carbon-13. *Life Sci* 1973;13:775-82
 - 35 Fischer H, Wetzel K: The future of ^{13}C -breath tests. *Food Nutr Bull* 2002;23: 53-6
 - 36 Bender, MM: Mass spectrometric studies of carbon-13 variations in corn and other grasses. *Radiocarbon* 1968;10:468-72
 - 37 Farquhar GD, O'Leary MH, Berry JA: On the relationship between carbon isotope discrimination and the intracellular carbon dioxide concentration in leaves. *Aust J Plant Physiol* 1982;9:121-37
 - 38 Metzler S, Stobbe E, Kranz C, Schmidt HL, Winkler FJ, Wolfram G: Einfluß des natürlichen Isotopengehaltes von Nährstoffen auf den Untergrund bei ^{13}C -Atemtests. *Z Ernährungswiss* 1983;22:107-15

-
- 39 Wetzel K, Fischer H: ^{13}C - Atemtests in der medizinischen Forschung und klinischen Diagnostik. Fischer Analysen Instrumente GmbH, Leipzig 2001;1:5-6
- 40 Vonk RJ, Stellaard F, Hoekstra H, Koetse HA: ^{13}C carbohydrate breath tests - Application of stable isotopes in clinical medicine. Gut 1998;43[Suppl 3]:20-22
- 41 Berry GT, Nissim I, Mazur AT, Elsas LJ, Singh RH, Klein PD, Gibson JB, Lin Z, Segal S: In vivo oxidation of [^{13}C] galactose in patients with galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency. Biochem Mol Med 1995;56:158-65
- 42 Berry GT, Nissim I, Gibson JB, Mazur AT, Lin Z, Elsas LJ, Singh RH, Klein PD, Segal S: Quantitative assessment of whole body galactose metabolism in galactosemic patients. Eur J Pediatr 1997;156[Suppl 1]:43-49
- 43 Mion F, Geloën A, Rousseau M, Brazier JL, Minaire Y: Mechanism of carbon tetrachloride autoprotection: an in vivo study based on ^{13}C -aminopyrine and ^{13}C -galactose breath test. Life Sci 1994;54:2093-8
- 44 Hiele M, Ghooys Y, Rutgeerts P, Vantrappen G, Carchon H, Eggermont E: $^{13}\text{CO}_2$ breath test using naturally ^{13}C -enriched lactose for detection of lactase deficiency in patients with gastrointestinal symptoms. J Lab Clin Med 1988;112:193-200
- 45 Becker M: ^{13}C breath tests for measurement of liver function. Gut 1998;43[Suppl 3]:25-27

-
- 46 Caspary WF: Atemanalytische Tests in der Leberfunktionsdiagnostik. *Z Gastroent* 1978;16:188-97
- 47 Caspary WF, Schäffer J: ^{14}C -D Galactose breath test for evaluation of liver function in patients with chronic liver disease. *Digestion* 1978;17:410-8
- 48 Mion F, Rousseau M, Paliard P, Minaire Y: ^{13}C -galactose breath test: comparison with galactose elimination capacity to measure liver function. *Gastroenterology* 1995;108:A1124
- 49 Lifschitz CH, Boutton TW, Carrazza F, Beyreiss K, Schmitz J, Ricour C, Shulman R, Nichols BL: A carbon-13 breath test to characterize glucose absorption and utilization in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:842-7
- 50 Shew SB, Beckett PR, Keshen TH, Jahoor F, Jaksic T: Validation of a [^{13}C] bicarbonate tracer technique to measure neonatal energy expenditure. *Pediatr Res* 2000;47:787-91
- 51 Garlick PJ, McNurlan MA, McHardy KC, Galder AG, Milne E, Fearn LM, Broom J: Rates of nutrient utilization in man measured by combined respiratory gas analysis and stable isotopic labelling: effect of food intake. *Hum Nutr: Clin Nutr* 1987;41C:177-91
- 52 Schoeller DA, Klein PD, Watkins JB, Heim T, MacLean Jr. WC: ^{13}C abundances of nutrients and the effect of variations in ^{13}C isotopic abundances of test meals formulated for $^{13}\text{CO}_2$ breath tests. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2375-85

-
- 53 Braden B, Lembcke B, Kuker W, Caspary WF: ^{13}C -breath tests: Current state of the art and future directions. *Dig Liver Dis* 2007;39:795-805
- 54 Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, Boutton TW: *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ^{13}C -urea breath test. *Lancet* 1987;1:1174-7
- 55 Wutzke KD, Radke M, Breuel K, Gurk S, Lafrenz JD, Heine WE: Triglyceride oxidation in cystic fibrosis. A comparison between different ^{13}C -labeled tracer substances. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:148-54
- 56 Wutzke KD, Forberger A, Wigger M: Effect of alcohol consumption on the liver detoxification capacity as measured by [^{13}C]methacetin- and [methyl- ^{13}C]methionine-breath tests. *Isotopes Environ Health Stud* 2008;44:219-26
- 57 Klatt S, Taut C, Mayer D, Adler G, Beckh K: Evaluation of the ^{13}C -methacetin breath test for quantitative liver function testing. *Z Gastroenterol* 1997;35:609-14
- 58 Segal S, Blair A: Some observations on the metabolism of D-galactose in normal man. *J Clin Invest* 1961;40:2016-25
- 59 Lehmann WD, Heinrich HC, Leonhardt R et al.: ^{13}C -Ethanol and ^{13}C -acetate breath tests in normal and aldehyde dehydrogenase deficient individuals. *Alcohol* 1986;3:227-31
- 60 Mion F, Rousseau M, Paliard P, Minaire Y: ^{13}C -galactose breath test: an early indicator of liver fibrosis in hepatitis C virus infection. *Clin Chem* 1997;43:109

-
- 61 Mion F, Rousseau M, Scoazec JY, Berger F, Minaire Y: ^{13}C -galactose breath test: correlation with liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 1999;29:624-9
- 62 Barrie A, Davies JE, Park AJ, Workmann CT: Continuous-flow stable isotope analysis for biologists. *Spectroscopy* 1989;4:42-52
- 63 Sachs L: *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. 11. Aufl., Springer: Berlin, Heidelberg, 2004
- 64 Armuzzi A, Marcoccia S, Zocco MA, et al: Non-Invasive assessment of human hepatic mitochondrial function through the ^{13}C -methionine breath test. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:650-3
- 65 Bendtsen P, Hannestad U, Pahlsson P: Evaluation of the carbon 13-labeled ketoisocaproate breath test to assess mitochondrial dysfunction in patients with high alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1792-5
- 66 Holtmeier J, Leuschner M, Schneider A, Leuschner U, Caspary WF, Braden B: ^{13}C -methacetin and ^{13}C -galactose breath test can assess restricted liver function even in early stages of primary biliary cirrhosis. *Scand J of Gastroenterol* 2006;41:1336-41
- 67 Wutzke KD, Heine WE, Köster D, Muscheites J, Mix M, Mohr C, Popp K, Wigger M: Metabolic effects of HAY's diet. *Isotopes Environ Health Stud* 2001;37:227-37

-
- 68 Dubuc MC, Sebastien H, Brazier JL: ^{13}C -basal abundance of expired CO_2 -definition of pre-requisites for kinetic breath test. *Isotopes Environ Health Stud* 2000;36:177-88
- 69 Suzuki M, Maruyama K, Suzuki H, Tanaki S, Ishii H: ^{13}C -ethanol breath test reveals impaired alcohol metabolism in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:109-15
- 70 Salaspuro MP: Ethanol inhibition of galactose oxidation as related to the redox state of the fatty liver. Clinical aspects of liver function and galactose metabolism. *Scand J Clin Lab Invest* 1966;18[Suppl]:145-7
- 71 Salaspuro MP, Salaspuro AE: The effect of ethanol on galactose elimination in rats. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;22:49-53
- 72 Salaspuro MP, Kesäniemi YA: Intravenous galactose elimination tests with and without ethanol loading in various clinical conditions. *Scand J Gastroenterol* 1973;8:681-6
- 73 Isselbacher KJ, Krane SM: Studies on the mechanism of the inhibition of galactose oxidation by ethanol. *J Biol Chem* 1961;236:2394-8
- 74 Williams CA: Influence of glucose, alcohol and glycerol on galactose tolerance in man. *Ann Nutr Metab* 1987;31:320-6
- 75 Saadeh S, Behrens PW, Parsi MA, Carey WD, Connor JT, Grealis M, Barnes DS: The utility of the ^{13}C -galactose breath test as a measure of liver function. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:995-1002

-
- 76 Shreeve WW, Shoop JD, Ott GD, McInteer BB: Test for alcoholic cirrhosis by conversion of [^{14}C]- or [^{13}C] galactose to expired CO_2 . *Gastroenterology* 1976;71:98-101
- 77 Shreeve WW, Shoop JD, Ott GD, McInteer BB: Evaluation of liver function by oxidation of [^{14}C]- or [^{13}C] galactose in vivo. *J Nucl Med* 1974;15:532
- 78 Mion F, Geloën A, Minaire Y: Effects of ethanol and diabetes on galactose oxidative metabolism and elimination in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1999;77:182-7
- 79 Grimm L, Bircher J, Preisig R: The galactose breath test. Modification of the method and comparison with galactose elimination capacity and plasma disappearance of bromsulphatein. *Z Gastroenterol* 1980;18:45-56
- 80 Merkel C, Gatta A, Zoli M, Bolognesi M, Angeli P, Iervese T, Marchesini G, Ruol A: Prognostic value of galactose elimination capacity, aminopyrine breath test, and ICG clearance in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1991;36:1197-1203
- 81 Lotterer E, Hogel J, Gaus W, Fleig WE, Bircher J: Quantitative liver function tests as surrogate markers for end-points in controlled clinical trials: a retrospective feasibility study. *Hepatology* 1997;26:1426-33
- 82 Mion F, Queneau P, Rousseau M, Brazier JL, Paliard P, Minaire Y: Aminopyrin breath tests: development of a ^{13}C -breath test for quantitative assessment of liver function in humans. *Hepatogastroenterology* 1995;42:931-8

-
- 83 Park GJ-H, Katelaris PH, Jones DB, Seow F, LE Couteur DG, Ngu MC: Validiy of the ^{13}C -caffeine breath test as a noninvasive, quantitative test of liver function. *Hepatology* 2003;38:1227-36
- 84 Suzuki S, Ishii Y, Asai S, Kohno T, Mazaki T, Takahashi Y, Iwai S, Ishikawa K: $[1-^{13}\text{C}]$ breath test of galactose and fructose for quantitative liver function. *J Surg Res* 2001;96:90-5
- 85 Tygstrup N, Winkler K: Galactose blood clearance as a measure of hepatic blood flow. *Clin Sci* 1958;17:1-9
- 86 Back DJ, Orme ML'E: Drug interactions. In: Goldzieher J, Fotherby K, eds. *Pharmacology of the contraceptive steroids*. New York: Raven Press Ltd. 1994;407-25
- 87 SarkolaT, Adlercreutz H, Heinonen S, Von der Pahlen B, Eriksson CJP: The role of the liver in the acute effect of alcohol on androgens in women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001;86:1981-5
- 88 Deslypere JP, Thiery M, Vermeulen A: Effect of long-term hormonal contraception on plasma lipids. *Contraception* 1985;31:633-42
- 89 Hobbes J, Boutagy J, Shenfield GM: Interactions between ethanol and oral contraceptive steroids. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:371-80

7 Thesen

1. Alkohol spielt in der heutigen Gesellschaft eine zunehmende Rolle – als Droge.
2. Phenolische Verbindungen, die in Rotwein enthalten sind, haben jedoch einen positiven Effekt im Sinne von antifibrotischen Eigenschaften auf Hepatozyten.
3. Ethanol wird unter anderem mittels des mikrosomalen Ethanol-oxidierenden Systems (MEOS) abgebaut, welches wiederum durch Ethanol selbst an Aktivität zunimmt.
4. Mittels stoffwechselrepräsentativen ^{13}C -markierten Tracersubstanzen können mit $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests Leberfunktionsteste durchgeführt werden. Die Anwendung ist einfach und nicht invasiv sowie schnell und beliebig oft wiederholbar.
5. Enzymatische Oxidations-, Decarboxylierungs- bzw. Hydrolyse-Reaktionen führen zur Exhalation des Stoffwechselendprodukts Kohlendioxid.
6. Die $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit kann mittels Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie bzw. Infrarotspektroskopie gemessen werden.
7. Ein moderater Rotweingenuss von 3,48 ml/kg Körpergewicht über fünf bzw. zehn Tage hat bei gesunden Erwachsenen keinen signifikanten Einfluss auf den Abbau bzw. die Oxidation von ^{13}C -Ethanol sowie auf die

Alkohol- und Aldehyddehydrogenase obwohl sich unter Rotweingenuss die kumulativ prozentuale Exhalation tendenziell erhöhte.

8. Unter den weiblichen Probanden mit und ohne Einnahme eines oralen Kontrazeptivums bestehen nach dem Abbau von ^{13}C -Ethanol keine signifikanten Unterschiede bezüglich der $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation, weder ohne noch nach Alkoholeinfluss.
9. Die $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktoseverstoffwechslung zeigt weder ohne noch unter dem Einfluss von Alkohol signifikante Unterschiede. Unter Rotweinkonsum war die $^{13}\text{CO}_2$ -Endexhalation um 2,6% erniedrigt.
10. Untersuchungen bei den männlichen Probanden ergaben nach dem Genuss von Rotwein sowohl beim Abbau von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose als auch bei ^{13}C -Ethanol eine geringere kumulative prozentuale $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation.
11. Nach Einnahme von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose durch die männlichen Probanden ist nach Alkoholgenuss der DOB-Peak signifikant geringer.
12. Die zeitgleiche Nahrungs- und Tracereinnahme kann zu einer verzögerten Resorption der Tracer führen.
13. Die nachgewiesene Abnahme der Ansprechbarkeit auf Galaktose bei gleichzeitiger Einnahme von Glukose war bei allen Probanden durch ein standardisiertes Abendessen gleichermaßen beeinflusst.
14. Nur der gesättigte Abbau von Galaktose, der durch eine entsprechend hohe Dosis von Galaktose bei sogenannten Belastungstests erreicht wird, kann zu einer vollständigen Enzymauslastung führen und damit objektive Aussagen über die erreichten Maximalwerte in der $^{13}\text{CO}_2$ -Häufigkeit zulassen.

-
15. Die unterschiedliche Zeitspanne des Alkoholkonsums über fünf bzw. zehn Tage und die vergleichsweise geringe Menge des konsumierten Alkohols von 0,32 g/kg Körpergewicht sind wahrscheinlich für die geringe Differenz aller gemessenen Ergebnisse verantwortlich.
 16. Die in unserer Studie vergleichsweise niedrig dosierte Alkoholmenge führt höchstwahrscheinlich weder zu Leberschädigungen noch zu einer gesättigten Enzymauslastung für den Galaktoseabbau.
 17. Die Tendenz des verminderten Abbaus von Galaktose könnte durch die während der Oxidation von Ethanol freigesetzte Menge an NADH_2 erklärt werden. Hierbei wird die Kapazität der Leber, Galaktose zu oxidieren bzw. abzubauen, verringert.
 18. Die längerfristige Einnahme von oralen Kontrazeptiva lässt eine gestörte bzw. veränderte Verwertung von ^{13}C -Ethanol bzw. $[1\text{-}^{13}\text{C}]$ Galaktose vermuten.
 19. Ein zehntägiger Rotweingenuss hat weder auf die cytosolische Entgiftungsfunktion noch auf die Aldehyddehydrogenasekapazität der Leber einen signifikanten Einfluss.

8 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Graphische Darstellung des Galaktose- und Ethanolstoffwechsels sowie deren Interaktionen (angelehnt an Segal und Blair (58))	16
Abbildung 2: Strukturformel von [1- ¹³ C]Galaktose	22
Abbildung 3: Strukturformel von ¹³ C-Ethanol	22
Abbildung 4: Darstellung eines Isotopenverhältnis-Massenspektrometers (29)	29
Abbildung 5: Mittlere ¹³ CO ₂ -Häufigkeit und kumulative prozentuale ¹³ CO ₂ -Exhalation aller Probanden nach Gabe von ¹³ C-Ethanol ohne und nach Alkoholkonsum	31
Abbildung 6: Mittlere ¹³ CO ₂ -Häufigkeit und kumulative prozentuale ¹³ CO ₂ -Exhalation aller Probanden nach Gabe von [1- ¹³ C]Galaktose ohne und nach Alkoholkonsum	33
Abbildung 7: Darstellung der kumulativen prozentualen ¹³ CO ₂ -Exhalation nach Einnahme von ¹³ C-Ethanol ohne und nach Rotweinkonsum	34

Abbildung 8:	Darstellung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Einnahme von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose ohne und nach Rotweinkonsum	35
Abbildung 9:	Darstellung der mittleren ^{13}C -Häufigkeit beim Abbau von ^{13}C -Ethanol bei Frauen unter dem Einfluss von Alkohol, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen und denen, die keine Hormone einnahmen	37
Abbildung 10:	Darstellung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Einnahme von ^{13}C -Ethanol ohne und nach Rotweinkonsum bei Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen und denen, die keine Hormone einnahmen	38
Abbildung 11:	Darstellung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation nach Einnahme von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose ohne und nach Alkoholkonsum bei Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnahmen und denen, die keine Hormone einnahmen	39
Abbildung 12:	Darstellung der kumulativen prozentualen $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalationskurven für den Abbau von ^{13}C -Ethanol und $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose bei den männlichen Probanden ohne und unter dem Einfluss von Rotwein	40

9 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1 Substanztypen, die für $^{13}\text{CO}_2$ -Atemtests genutzt werden, und ihre diagnostisch metabolischen Beziehungen	9
Tabelle 2 Probandenspezifische Angaben	20
Tabelle 3 Darstellung der Tracer-Einnahme jedes einzelnen Probanden an den unterschiedlichen Testtagen, zunächst ohne Alkoholeinfluss, anschließend unter dem Einfluss von Alkohol	25
Tabelle 4 Zeitlicher Ablauf der $^{13}\text{CO}_2$ -Atemgassammlung an den Testtagen	26
Tabelle 5: Vergleich dreier Studien ohne und unter Alkoholeinfluss nach Gabe von $[1-^{13}\text{C}]$ Galaktose	50

10 Anhang

Proband	Geschlecht	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Pille	Rotwein	Tracer	DOB																		
							0h	0,25h	0,5h	0,75h	1,0h	1,25h	1,5h	1,75h	2,0h	2,5h	3,0h	3,5h	4,0h	4,5h	5,0h	5,5h	6h	7h	0h
1	weiblich	60,1	177	nein	nein	G	0	0,05	0,21	0,28	0,45	0,64	0,89	1,08	2,17	2,34	3,5	4,76	5,26	5,99	6,44	6,6	6,25	5,39	4,82
							0	2,9	5,75	6,36	6,24	5,67	5,51	4,02	4,3	3,61	2,53	2,43	2,05	1,15	1,13	0,21	0,15		
							0	1,24	0,74	0,38	0,67	1,11	0,52	2,46	3,09	3,95	4,36	5,12	4,71	5	4,79	5,15	5,1	4,14	3,37
							0	4,63	8,46	10,9	11,2	12,9	13	13,3	13,5	11,3	3,59	3,48	3,79	2,4	2,5	1,51	1,07	0,75	0,34
2	weiblich	60	173	nein	nein	G	0	0,47	0,18	0,57	1,25	1,3	1,29	1,83	1,99	3,01	3,42	3,53	3,57	3,97	3,81	3,84	3,7	3,23	3,22
							0	7,93	11	10,5	9,7	9,3	8,71	7,94	7,07	4,55	3,96	4,25	3,69	3,03	2,5	2,2	1,83	1,16	1,11
							0	0,51	0,76	0,84	0,97	0,96	1,42	1,53	1,39	2,87	2,04	2,11	3,08	3,4	3,22	3,16	3,18	2,86	3
							0	5,15	7,18	7,54	7,99	7,68	7,88	7,93	7,79	5,83	4,53	3,66	3,42	2,68	2,49	1,83	1,5	0,91	0,81
3	weiblich	63	176	nein	nein	G	0	0,48	1	1,36	2,1	2,06	2,46	2,19	1,39	0	1,75	1,12	0,24	4,98	4,91	5,35	4,4	2,12	
							0	8,92	14,3	15,5	14,9	13,1	11,5	10,5	8,68	5,43	4,33	3,62	2,64	1,85	1,84	1,98	1,62	-0	-0
							0	1,24	1,6	0,77	1,29	1,65	0,64	0,36	1,36	3,41	4,22	5,29	5,88	5,93	5,8	5,7	6,2	5,07	5,18
							0	2,91	6,9	10,4	12,7	14,7	15,5	14,9	14,3	11,5	7,46	6,78	3,94	2,37	2,14	1,89	1,91	0,37	0
4	weiblich	64,2	175	nein	nein	C	0	0	0	3,11	4,49	5,68	5,93	6,4	6,68	6,82	7,08	7,56	7,92	7,9	0,58	8,67	8,36	6,86	7,36
							0	17,1	21,5	19,7	17	14,2	12,3	10,9	9,7	6,17	4,17	3,99	2,90	2,25	1,75	1,7	1,03	0,60	0,3
							0	7,12	5,86	1,09	2,15	3,17	2,8	2,63	2,97	4,07	4,72	5,5	6,13	7,17	7,62	7,1	5,41	5,4	5,24
							0	3,81	5,63	8,73	11,5	13,3	10,4	10,4	11,6	11,2	10,8	4,98	5,09	2,37	5,98	5,76	5,79	1,28	1,66
5	weiblich	55	174	nein	nein	G	0	1,17	1,14	0,46	0,47	0,63	0,79	0,87	0,11	0,91	1,91	3,2	4,74	4,26	4,83	4,26	3,87	3,63	2,99
							0	9,25	10,5	10,8	9,04	7,13	6,56	5,82	5,28	4,15	3,36	1,77	1,55	1,12	0,15	1,39	0,41	0,41	0
							0	0,94	0,58	0,43	0,66	0,47	0,54	0,54	1,23	2,23	4,44	3,76	3,98	4,29	4,44	4,48	4,57	3,8	4,01
							0	0,72	2,25	4,53	5,66	7,62	9,03	9,03	8,85	7,39	6,52	5,5	4,56	3,83	2,81	2,17	1,76	1,67	1,25
6	weiblich	62	164	nein	nein	G	0	0,39	0,27	0,97	0,17	0,34	0,48	0,89	1,65	2,61	3,96	5,27	6,73	7,72	8,05	7,43	7,08	5,9	5,31
							0	18,6	16,3	14,8	13	11,6	10,2	8,75	7,65	5,77	4,36	3,61	1,96	1,32	1,01	0,29	0,22	0,57	0,21
							0	0,26	0,17	0,09	0,4	0,04	0,56	0,68	0,93	1,33	2,13	3,09	4,06	5,56	6	5,99	5,87	5,45	3,96
							0	3,94	4,14	5,35	6,99	7,74	8,15	8,39	8,87	6,24	4,44	3,18	2,54	1,84	1,43	1,04	0,63	0,21	0,16
7	weiblich	64,2	178	ja	nein	G	0	0,01	0,05	0,03	0,04	0,04	1,01	1,89	2,78	4,51	5,97	6,02	5,59	5,67	5,46	4,95	3,87	2,96	3,12
							0	6,9	8,61	9,12	8,23	7,35	6,47	5,6	6,06	3,35	2,96	1,76	1,85	1,34	1,24	1,09	0,71	0,48	0,45
							0	0	0	0	0,13	0,01	0,2	0,2	0,35	2,27	2,56	3,16	5,06	5,76	6,57	6,5	6,29	6,28	5,41
							0	4,52	8,04	10,1	10,9	11,5	11,7	11,8	12,3	9,54	7,73	7,57	6,16	5,34	3,79	2,29	2,12	0,7	0,73
8	weiblich	66	169	ja	nein	C	0	0,37	0,33	0,41	0,12	0,34	0,34	0,28	0,3	1,63	1,18	1,88	3,86	3,92	4,86	5,53	5,14	4,93	4,94
							0	9,2	8,38	6,5	5,19	4,79	4,78	4,45	4,2	3,65	2,79	2,65	2,34	1,86	1,28	1,52	0,54	0,56	0,37
							0	0,47	0,42	0,01	0,08	0,13	0,48	0,8	1,05	1,54	1,8	1,88	2,38	2,84	3,37	4,06	3,25	3,44	3,4
							0	3,43	5,16	6,63	8,32	10,3	10,6	9,85	9,32	7,93	6,59	5,23	4,58	3,56	3,01	2,4	2,12	1,02	0,64

Proband	Geschlecht	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Pille Rotwein	Tracer	DOB																			
						0h	0,25h	0,5h	0,75h	1,0h	1,25h	1,5h	1,75h	2,0h	2,5h	3,0h	3,5h	4,0h	4,5h	5,0h	5,5h	6h	7h	8h	
9	weiblich	53	167	ja	nein	G	0	0,02	0,38	0,59	0,68	1,41	1,82	2,48	3,34	4,46	4,81	4,56	4,28	4,15	3,91	4,07	3,25	2,53	2,41
						E	0	15,5	14,8	14,2	11,8	10,5	9,25	7,14	5,99	3,67	3,09	3,06	2,8	3,21	2,05	2,02	1,19	1,31	0,75
						G	0	0,52	0,73	0,47	0,42	0,38	0,77	0,88	1,15	2,07	3,06	4,32	5,58	5,17	6,36	6,49	6,61	6,99	6,48
						E	0	1,16	5,62	8,06	9,87	10,6	10,8	10,8	10,6	3,61	6,95	5,52	4,23	3,23	2,4	0,95	0,15	0,02	0
10	weiblich	65	174	ja	nein	G	0	0,54	0,48	0,38	0,21	0,25	0,41	0,68	0,65	0,38	1,16	2,64	3,81	4,93	6,23	6,63	6,73	6,49	6,15
						E	0	0,58	0,13	6,85	8,13	7,88	8,2	8,77	7,09	5,97	5,19	4,09	4,52	3,17	2,83	2,02	1,44	1,18	1,96
						G	0	0,8	0,1	0,4	0	0	0,3	0	0,7	0,9	1,6	2,2	3,9	3,6	4,7	4,3	5,2	5,5	5,9
						F	0	3,26	5,72	7,28	6,86	8,1	8,58	9,62	9,07	5,68	5,71	4,5	2,48	2,64	1,96	1,68	0,98	1,23	0,21
11	weiblich	54,7	170	ja	nein	G	0	0,31	0,62	0,41	0,39	0,5	0,82	0,89	0,99	1,38	1,64	1,86	2,69	3,78	5,09	6,03	6,58	6,33	6,87
						E	0	4,52	7,34	7,56	7,5	6,97	6,55	6,32	2,79	3,49	3,6	3,57	3,34	2,42	1,88	1,74	1,51	1,18	0,73
						G	0	0,27	0,46	0	0	0	0,02	0,18	0,83	1,21	3,54	4,65	5,88	6,87	6,47	6,75	6,29	4,54	
						E	0	2,15	3,61	5,92	8,43	9,58	11,1	11	11,2	7,92	6,67	5,43	5,18	4,33	3,67	2,98	2,29	1,54	1,27
12	weiblich	50,5	165	ja	nein	G	0	0,41	0,52	0,77	1,14	1,55	2,39	4,01	4,02	5,24	7,79	7,9	7,52	7,26	6,44	5,95	5,36	4,57	4,75
						E	0	20,5	19,2	17,1	14,7	13,1	10,4	8,56	7,16	5,01	4,09	3,34	2,75	2,33	1,65	1,41	1,2	0,73	0,4
						G	0	0,03	0,27	0,56	0,76	1,44	2,3	2,67	3,65	4,92	6,36	6,4	6,77	6,1	6,15	4,7	4,75	4,7	4,19
						E	0	0,62	1,31	4,27	4,46	5,03	6,22	7,81	8,53	7,23	6,47	5,79	2,42	1,74	1,43	0,85	0,39	0,2	0,25
13	männlich	83,5	178	nein	nein	G	0	0,46	0,32	0,23	0,23	0,29	0,28	0,41	0,3	0,16	1,04	4,77	6,22	6,25	5,78	4,66	3,98	2,38	2,3
						E	0	30,7	22,6	19,8	15,9	13,1	11,2	10,3	9,02	7,68	5,25	3,66	2,92	1,92	1,71	1,01	1,04	0,59	0,34
						G	0	0,04	0,05	0,05	0,23	0,22	0,5	0,93	1,8	2,92	3,6	4,84	5,43	5,71	4,92	4,52	4,73	3,94	3,35
						E	0	3,8	3,31	8,93	9,07	9,76	10,2	9,21	9,23	8,95	8,27	6,96	6,02	5,09	3,75	2,62	2,41	1,5	1,16
14	männlich	71	184	nein	nein	G	0	0,19	1,01	1,22	1,54	1,57	2,51	2,25	2,81	5,03	5,28	5,9	4,79	4,91	4,2	4,04	4,83	3,52	4,65
						E	0	6,39	3,31	8,19	8,35	7,95	8,27	7,68	6,77	5,79	4,99	4,9	4,79	4,09	4,02	3,58	2,85	1,88	2,05
						G	0	0,29	0,32	0,27	0,14	0,09	0,41	0,73	0,91	1,6	1,67	1,59	1,94	2,16	1,68	2,3	2,1	1,25	0,97
						F	0	1,71	3,37	4,46	4,89	5,11	5,33	4,54	4,61	3,9	4,05	4,69	4,9	4,18	4,49	3,51	3,07	2,18	?
15	männlich	70	180	nein	nein	G	0	0,18	1,13	1,74	2,44	3,29	4,38	5,18	5,69	5,61	6,57	5,99	4,97	4,51	3,72	3,54	3,41	3,37	4,22
						E	0	9,67	11,7	13,5	10,1	6,89	8,67	7,51	6,81	4,07	2,96	2,38	2,16	1,74	1,34	1,65	1,23	0,72	0,99
						G	0	1,18	0,63	0,95	1,61	2,3	2,6	2,73	3,2	4,25	3,62	4,64	4,55	4,06	4,08	3,69	3,74	3,27	3,31
						E	0	1,38	2,46	3,45	5,01	5,23	5,6	6,73	7,21	7,77	6,32	5,31	5,13	4,82	4,14	3,96	3,19	2,52	1,89
16	männlich	73	170	nein	nein	G	0	0,20	0,59	0,17	0,22	0,25	0,08	0,39	0,31	0,65	0,60	2,30	3,09	3,73	4,27	5,5	6,10	5,52	5,17
						E	0	8,73	9,66	10,8	9,85	9,96	9,33	8,94	8,26	7,6	6,44	5,5	4,15	3,55	2,96	2,62	1,72	1,19	1
						G	0	0,27	0,51	0,19	0,51	0,53	0,16	0,27	0,29	0,88	0,66	0,91	1,51	2,22	3,18	4,73	5,67	5,28	5,68
						E	0	1,1	2,66	4,48	6,12	6,96	8,22	9,1	9,76	10,3	10,4	8,89	7,56	6,74	5,48	4,9	3,5	2,73	2,32
17	männlich	74	189	nein	nein	G	0	0,61	0,59	1,04	1,36	1,73	2,21	2,48	3,15	4,51	5,55	5,47	5,25	5	4,59	4,43	4,3	3,48	3,15
						E	0	10,4	10,8	11,2	9,68	8,52	8,71	8,18	7,98	7,15	6,29	4,6	3,98	3,39	3,09	2,4	2,01	1,69	0,95
						G	0	0,33	0,55	1,32	2,23	2,58	3,22	3,45	3,29	3,38	3,6	3,5	3,23	3,7	3,41	3,34	3,15	2,66	2,42
						E	0	1,09	3,72	5,27	6,14	7,33	8,85	10,2	11	11,3	10,9	6,22	4,77	2,87	1,49	1,35	1,7	1,35	1,36

Proband		Geschlecht	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Pille	Rotwein	Tracer	0h	0,25h	0,5h	0,75h	1,0h	1,25h	1,5h	1,75h	2,0h	2,5h	3,0h	3,5h	4,0h	4,5h	5,0h	5,5h	6h	7h	8h
1	weiblich	60,1	177		nein	nein	G	0	0,01	0,04	0,09	0,17	0,29	0,46	0,67	1,03	2,02	3,3	5,12	7,32	9,79	12,5	15,4	18,2	23,3	27,8
					nein	nein	E	0	0,34	1,34	2,75	4,21	5,59	6,89	8	8,96	10,8	12,2	13,4	14,4	15,1	15,7	16	16,1	16,1	
					ja	ja	G	0	0,14	0,36	0,48	0,6	0,8	0,98	1,31	1,92	3,49	5,34	7,45	9,63	11,8	14	16,2	18,5	22,6	25,9
					ja	ja	E	0	0,54	2,06	4,31	6,88	9,68	12,7	15,7	18,9	24,8	28,4	30	31,7	33,1	34,3	35,2	35,8	36,6	37,2
2	weiblich	60	173		nein	nein	G	0	0,05	0,12	0,2	0,4	0,68	0,97	1,31	1,73	2,83	4,24	5,77	7,33	8,98	10,7	12,4	14	17,1	19,9
					nein	nein	E	0	0,91	3,08	5,54	7,86	10	12,1	14	15,7	13,4	20,4	22,3	24,1	25,6	26,9	28	28,9	30,3	31,3
					ja	ja	G	0	0,05	0,2	0,37	0,57	0,78	1,05	1,37	1,69	2,62	3,7	4,61	5,75	7,18	8,63	10	11,4	14,1	16,7
					ja	ja	F	0	0,59	2,01	3,7	5,48	7,28	9,06	10,5	12,7	15,8	18,2	20,1	21,7	23,1	24,3	25,3	26,1	27,2	28
3	weiblich	63	176		nein	nein	G	0	0,05	0,21	0,47	0,84	1,29	1,78	2,28	2,67	2,97	3,35	3,97	4,26	5,39	7,53	9,75	11,7	15,1	17,9
					nein	nein	F	0	1,01	3,54	7	10,4	13,6	16,4	18,5	21	24,2	26,4	28,2	29,6	30,7	31,5	32,4	33,2	33,9	33,9
					ja	ja	G	0	0,13	0,44	0,7	0,92	1,24	1,48	1,59	1,78	2,81	4,47	6,53	8,95	11,5	14	16,5	19,1	24	28,9
					ja	ja	F	0	0,33	1,44	3,39	6	9,1	12,5	15,5	19,2	25	29,3	32,5	35	36,4	37,4	38,3	39,2	40,2	40,4
4	weiblich	64,2	175		nein	nein	G	0	0	0	0,33	1,15	2,23	3,47	4,79	6,19	9,08	12	15,2	18,5	21,9	25,5	29,5	33,2	39,7	45,7
					nein	nein	F	0	1,91	6,23	10,8	14,9	18,4	21,4	24	26,2	29,8	32,1	33,9	35,5	36,6	37,5	38,3	39,1	40,2	40,7
					ja	ja	G	0	0,75	2,15	2,89	3,24	3,8	4,44	5,02	5,62	7,13	9	11,2	13,7	16,5	19,7	22,8	25,5	30,1	34,7
					ja	ja	E	0	0,42	1,48	3,08	5,34	8,11	10,8	13,1	15,6	20,6	25,6	29,1	31,3	33	34,9	37,5	40,1	43,2	44,5
5	weiblich	55	174		nein	nein	G	0	0,13	0,4	0,58	0,69	0,82	0,98	1,17	1,28	1,52	2,17	3,35	5,18	7,25	9,34	11,4	13,3	16,8	19,8
					nein	nein	E	0	1,11	3,49	6,05	8,44	10,5	12,2	13,7	15	17,3	19,1	20,3	21,1	21,8	22,2	22,7	23,2	23,5	23,7
					ja	ja	G	0	0,11	0,28	0,4	0,53	0,66	0,77	0,9	1,1	1,89	3,43	5,32	7,1	9,01	11	13,1	15,2	19	22,6
					ja	ja	E	0	0,09	0,44	1,26	2,48	4,08	6,08	8,25	10,4	14,3	17,7	20,5	23	25	26,5	27,8	28,7	30,4	31,8
6	weiblich	62	164		nein	nein	G	0	0,04	0,11	0,24	0,36	0,41	0,5	0,64	0,91	1,81	3,19	5,14	7,66	10,7	14	17,3	20,3	26,2	31,8
					nein	nein	E	0	2,05	5,39	9,31	12,4	15,1	17,5	19,6	21,4	24,3	26,6	28,3	29,5	30,3	30,3	31,1	31,2	31,5	31,8
					ja	ja	G	0	0,03	0,07	0,1	0,15	0,2	0,26	0,39	0,56	1,05	1,78	2,88	4,39	6,41	8,85	11,4	13,9	18,6	22,6
					ja	ja	E	0	0,43	1,32	2,36	3,72	5,34	7,09	8,91	10,8	14,1	16,5	18,2	19,4	20,4	21,1	21,6	22	22,4	22,5
7	weiblich	64,2	178		ja	nein	G	0	0	0,01	0,02	0,03	0,09	0,26	0,57	1,07	2,64	4,9	7,48	9,99	12,4	14,3	17,1	19	21,9	24,5
					nein	nein	E	0	0,73	2,52	4,52	6,47	8,23	9,79	11,1	12,5	14,6	16	17,1	17,9	18,6	19,2	19,7	20,1	20,6	21,1
					ja	ja	G	0	0	0	0	0,01	0,03	0,05	0,09	0,15	0,72	1,78	3,03	4,81	7,14	9,3	12,6	15,4	20,8	25,8
					ja	ja	E	0	0,51	1,92	3,97	6,34	8,86	11,5	14,1	16,8	21,8	25,6	29,1	32,2	34,8	36,3	38,2	39,2	40,5	41,1
8	weiblich	66	169		ja	nein	G	0	0,04	0,11	0,19	0,24	0,29	0,36	0,42	0,49	0,89	1,47	2,1	3,29	4,9	6,72	8,37	11,1	15,3	19,3
					nein	nein	E	0	1	2,9	4,51	5,77	6,85	7,89	8,89	9,82	11,5	12,9	14,1	15,2	16,1	16,3	17,4	17,8	18,3	18,7
					ja	ja	G	0	0,05	0,14	0,19	0,19	0,21	0,28	0,41	0,6	1,13	1,83	2,59	3,47	4,55	5,84	7,38	8,89	11,7	14,5
					ja	ja	E	0	0,37	1,3	2,58	4,19	6,21	8,48	10,7	12,8	15,5	19,7	22,2	24,3	26,1	27,5	28,7	29,7	31	31,7

Prüfband	Geschlecht	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Pille	Rotwein	Tracer	kpExh in %																		
							0h	0,25h	0,5h	0,75h	1,0h	1,25h	1,5h	1,75h	2,0h	2,5h	3,0h	3,5h	4,0h	4,5h	5,0h	5,5h	6h	7h	8h
9	weiblich	53	167	ja	nein	G	0	0	0,05	0,16	0,31	0,55	0,92	1,41	2,08	3,87	6	8,16	10,2	12,1	14	15,8	17,5	20,2	22,4
					nein	E	0	1,86	5,51	9	12,1	14,8	17,2	19,1	20,7	23	24,7	26,1	27,5	29	30,2	31,2	32	33,2	34,2
					ja	G	0	0,06	0,2	0,34	0,44	0,54	0,67	0,86	1,09	1,83	3,01	4,7	6,98	9,45	12,1	15,1	18,1	24,3	30,5
					ja	E	0	0,14	0,95	2,59	4,75	7,21	9,78	12,4	14,9	19,6	23,3	26,3	28,6	30,4	31,8	32,6	32,8	32,9	32,9
10	weiblich	65	174	ja	nein	G	0	0,06	0,17	0,26	0,32	0,37	0,44	0,55	0,69	0,91	1,23	2,04	3,4	5,26	7,62	10,3	13,2	18,8	24,2
					nein	E	0	0,06	0,14	0,92	2,57	4,34	6,12	8	9,75	12,9	15,6	17,6	19,5	21,2	22,5	23,6	24,4	25,5	26,9
					ja	G	0	0,08	0,18	0,23	0,28	0,28	0,31	0,34	0,41	0,75	1,28	2,09	3,38	4,97	6,73	8,64	10,7	15,2	20
					ja	E	0	0,36	1,35	2,79	4,36	6,01	7,86	9,87	11,9	15,2	17,7	20	21,5	22,7	23,7	24,5	25,1	26	26,7
11	weiblich	54,7	170	ja	nein	G	0	0,04	0,14	0,26	0,35	0,45	0,61	0,8	1,02	1,56	2,25	3,04	4,08	5,56	7,58	10,1	13	19,1	25,4
					nein	E	0	0,54	1,95	3,73	5,53	7,25	8,86	10,4	11,5	13	14,7	16,4	18	19,4	20,4	21,3	22,1	23,3	24,3
					ja	G	0	0,03	0,11	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,19	0,42	0,89	1,97	3,84	6,25	9,16	12,2	15	20	24,5
					ja	E	0	0,26	0,94	2,08	3,79	5,94	8,4	11	13,7	18,2	21,7	24,6	27,1	29,4	31,3	32,9	34,1	36	37,4
12	weiblich	58,5	165	ja	nein	G	0	0,05	0,19	0,38	0,68	0,89	1,32	2,02	2,98	5,38	8,43	11,8	15,2	18,4	21,4	24,1	26,5	30,9	35
					nein	E	0	2,33	6,83	11	14,6	17,7	20,4	22,6	24,3	27,1	29,2	30,9	32,2	33,4	34,3	35	35,6	36,5	37
					ja	G	0	0	0,04	0,13	0,27	0,51	0,92	1,46	2,15	4,01	6,46	9,24	12,1	14,9	17,6	19,9	22	26,1	30
					ja	E	0	0,07	0,29	0,92	1,91	2,99	4,27	5,86	7,72	11,3	14,4	17,2	19,1	20	20,7	21,2	21,5	21,8	22
13	männlich	83,5	178	nein	nein	G	0	0,04	0,12	0,17	0,21	0,26	0,32	0,38	0,45	0,54	0,76	1,86	3,94	6,3	8,57	10,5	12,2	14,7	16,5
					nein	E	0	3,04	8,31	12,5	16	18,9	21,3	23,4	25,3	28,6	31,2	32,9	34,2	35,2	35,9	36,5	36,9	37,5	37,9
					ja	G	0	0	0,01	0,02	0,05	0,09	0,16	0,29	0,55	1,44	2,67	4,27	6,21	8,32	10,3	12,1	13,9	17,2	19,9
					ja	E	0	0,37	1,57	3,27	5,05	6,91	8,88	10,8	12,5	16,2	19,6	22,6	25,2	27,4	29,1	30,4	31,4	32,9	33,9
14	männlich	71	184	nein	nein	G	0	0,02	0,14	0,38	0,66	0,99	1,41	1,91	2,44	4,07	6,22	8,55	10,8	12,8	14,7	16,4	18,3	21,8	25,3
					nein	E	0	0,7	2,3	4,09	5,89	7,67	9,43	11,2	12,7	15,5	17,8	20	22,1	24	25,8	27,4	28,8	30,9	32,6
					ja	G	0	0,03	0,09	0,16	0,2	0,22	0,28	0,4	0,57	1,09	1,77	2,45	3,18	4,04	4,84	5,66	6,58	7,97	8,9
					ja	E	0	0,19	0,74	1,59	2,61	3,7	4,83	5,91	6,9	8,75	10,5	12,4	14,5	16,4	18,3	20,1	21,5	23,8	25,6
15	männlich	70	180	nein	nein	G	0	0,02	0,16	0,45	0,89	1,48	2,28	3,27	4,4	6,74	9,27	11,9	14,2	16,1	17,8	19,3	20,8	23,8	27,2
					nein	E	0	1,05	3,37	6,11	8,67	10,5	12,2	14	15,5	17,9	19,4	20,5	21,6	22,5	23,2	23,8	24,4	25,3	26
					ja	G	0	0,12	0,3	0,45	0,72	1,13	1,63	2,19	2,8	4,35	5,98	7,7	9,6	11,4	13,1	14,7	16,2	19,1	21,9
					ja	E	0	0,15	0,55	1,18	2,09	3,18	4,44	5,86	7,34	10,5	13,5	16	18,2	20,4	22,3	24	25,5	28	29,9
16	männlich	73	178	nein	nein	G	0	0,03	0,12	0,19	0,23	0,28	0,31	0,36	0,43	0,52	0,89	1,51	2,61	3,99	5,67	7,71	10,1	14,8	19,1
					nein	E	0	0,92	2,89	5,07	7,25	9,34	11,4	13,3	15,1	16,5	21,4	24	26	27,6	29	30,2	31,1	32,3	33,2
					ja	G	0	0,03	0,1	0,17	0,25	0,35	0,42	0,46	0,52	0,76	1,07	1,38	1,87	2,63	3,72	5,32	7,42	11,8	16,3
					ja	E	0	0,12	0,51	1,27	2,38	3,77	5,37	7,2	9,19	13,4	17,8	21,8	25,3	28,3	30,9	33,1	34,9	37,6	39,7
17	männlich	74	189	nein	nein	G	0	0,06	0,19	0,36	0,6	0,92	1,34	1,83	2,41	3,99	6,08	8,36	10,6	12,7	14,7	16,5	18,3	21,6	24,3
					nein	E	0	1,13	3,42	5,79	8,04	10	11,9	13,7	15,4	18,7	21,6	24	25,8	27,4	28,8	30	31	32,6	33,7
					ja	G	0	0,03	0,12	0,32	0,69	1,18	1,78	2,47	3,17	4,55	5,99	7,46	8,85	10,3	11,8	13,2	14,5	16,9	19
					ja	E	0	0,12	0,64	1,61	2,84	4,3	6,05	8,11	10,4	15,2	20	23,7	26,1	27,8	28,7	29,3	30	31,3	32,5

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen und Institutionen danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit maßgeblich beteiligt waren und ohne deren Hilfe sie nicht in dieser Form vorliegen würde.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. K. D. Wutzke danke ich für die Bereitstellung des Themas und sein Interesse an dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt allen Probanden für ihre aufopfernde Mitarbeit an dieser Arbeit, welche durch ihre Unterstützung nicht zustande gekommen wäre.

Meiner Mutter Cornelia Staar-Malcher danke ich herzlich für ihre motivierende Unterstützung, die wesentlich zur Beendigung dieser Arbeit beigetragen hat.

Für die Durchsicht des Manuskriptes und die zahlreichen Ratschläge möchte ich meiner Schwester Dr. med. Stefanie Staar, meinem Lebenspartner Michael Wetzels, meiner Tante Constance Staar und meiner Freundin Birgitta Kaiser danken.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Susanne Staar
Geburtsdatum: 03.10.1979
Geburtsort: Rostock
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

07/1998	Abitur
09/1991 bis 07/1998	Hansa-Gymnasium, Stralsund, Deutschland

Studium

23.06.2005	Erlangung der Approbation
10/1998 bis 06/2005	Studium der Humanmedizin, Universität Rostock, Deutschland

Praktische Erfahrungen im Rahmen der Assistenzarztzeit

Seit 01.11.2006	Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik des Bürgerspitals Solothurn, Schweiz
07/2005 bis 10/2006	Assistenzärztin in der Chirurgisch/orthopädischen Klinik des Kantonsspitals Laufen, Schweiz
02/2006	Weiterbildung in Immobilisationstechnik
10/2005	Sonographie des Abdomen (dreitägig), Düsseldorf, Deutschland

Praktische Erfahrungen im Rahmen des Studiums

12/2004 bis 03/2005	Teil des Praktischen Jahres in der Gynäkologie und Geburtshilfe; Prof. Dr. B. Gerber, Universität Rostock
11/2004	Unterassistentin in der Chirurgie; Dr. W. Jockers, Kantonsspital Laufen, Schweiz
08 bis 10/2004	Teil des Praktischen Jahres in der Allgemeinchirurgie; Prof. P. Stanton, University of Tasmania, Hobart, Australien
04 bis 08/2004	Unterassistentin in der Inneren Medizin; Dr. M. Bianchetti, Kantonsspital Laufen, Schweiz
09/2003	Unterassistentin in der Gynäkologie/ Geburtshilfe; Dr. K. P. Lüscher, Kantonsspital Münsterlingen, Schweiz
08/2002	Famulatur in der Inneren Medizin, Dr. D. F. J. Laso, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spanien

09/2001	Famulatur in der Gynäkologie/ Geburtshilfe, Praxis für Gynäkologie und Geburtshilfe Dr. J. Quaas, Stralsund
07 bis 08/2001	Famulatur in der Inneren Medizin; Prof. Dr. G. Neeck, Klinikum Südstadt, Rostock
02 bis 03/1999	Pflegepraktikum in der Orthopädie; Krankenhaus West, Stralsund
09/1998	Pflegepraktikum in der Inneren Medizin; Krankenhaus am Sund, Stralsund

Sonstiges

1996 bis 1998	Übungsleiterin Rudern, Stralsunder Ruderclub e.V.
---------------	---

Sprachen

Englisch	gute Kenntnisse in Wort und Schrift
Latein	Latinum
Spanisch	fortgeschrittene Kenntnisse

Freizeitaktivitäten

Sport, Paragliding, Reisen

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe und ohne Benutzung anderer als angegebener Hilfsmittel angefertigt und die aus fremden Quellen wörtlich oder inhaltlich übernommenen Gedanken als solche kenntlich gemacht habe.

Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Ich versichere, dass die vorliegende Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zwecke einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

Susanne Staar

Langendorf, den 17.08.2008